

Konnektivitätsbasierte Parzellierung des humanen inferioren Parietalkortex – eine experimentelle DTI-Analyse

Publikation: "Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI"

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

Eingereicht von:

Michael Ruschel

geboren am 28.10.1985 in Gera

Angefertigt am:

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig,

Abteilung Neurophysik und Neuropsychologie

Forschungsgruppe Kortikale Netzwerke und Kognitive Funktionen

Betreuer:

PD Dr. Stefan Geyer, Dr. Alfred Anwander

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

15.10.2013

Diese Dissertation basiert auf folgender Publikation und stellt eine Erweiterung der darin vorgestellten Forschungsergebnisse dar:

“Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI” (Ruschel et. al, angenommen von Cerebral Cortex am 21.03.2013, doi: 10.1093/cercor/bht098)

Die Publikation befindet sich in Kapitel 9, Seite 145.

Bibliographische Beschreibung

Michael Ruschel

„Konnektivitätsbasierte Parzellierung des humanen inferioren Parietalkortex – eine experimentelle DTI-Analyse“

Universität Leipzig, Dissertation

184 Seiten, 90 Literaturangaben, 49 Abbildungen, 14 Tabellen, 9 Diagramme

Referat

Der menschliche inferiore Parietallappen (IPC) gehört zum Assoziationskortex und spielt eine wichtige Rolle bei der Integration von somatosensorischen (taktilen), visuellen und akustischen Reizen. Bisher gibt es keine eindeutigen Informationen über den strukturellen Aufbau dieser Hirnregion. Parzellierungen anhand der Zytoarchitektur reichen von zwei (Brodmann 1909) bis sieben Subareale (Caspers et al. 2006). Homologien zwischen dem IPC des Menschen und Makaken-Affen sind weitestgehend unbekannt. In der vorliegenden Arbeit wurden der Aufbau und die Konnektivitäten des menschlichen IPC genauer untersucht. Dazu führte man eine konnektivitätsbasierte Parzellierung des IPC an 20 Probanden durch. Als Methode kam Diffusions-Tensor-Imaging (DTI) kombiniert mit probabilistischer Traktographie zum Einsatz. Der IPC konnte anhand der Konnektivitäten in drei Subareale (IPC_a, IPC_m, IPC_p) parzelliert werden. Diese besitzen in beiden Hemisphären eine ähnliche Größe und eine rostro-kaudale Anordnung. Die Parzellierung ist vergleichbar mit der des Makaken-IPC, bei dem ebenfalls eine Unterteilung in drei Areale (PF, PFG, PG) und eine rostro-kaudale Anordnung nachgewiesen werden konnte. Jedes Subareal des menschlichen IPC besitzt ein individuelles Konnektivitätsmuster. Beim Menschen als auch beim Makaken gibt es starke Verbindungen zum lateralen prämotorischen Kortex und zum superioren Parietallappen. Diese Gemeinsamkeiten lassen darauf schließen, dass strukturelle Eigenschaften im Laufe der Evolution erhalten geblieben sind. Allerdings sind beim Menschen auch Neuentwicklungen nachweisbar. Dazu gehören die deutlich hervortretenden Verbindungen zum Temporallappen. Möglicherweise haben sich diese erst während der Evolution entwickelt und sind beim Menschen als Teil des perisylvischen Sprachnetzwerkes an der Sprachbildung beteiligt.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	1
1.1. Der inferiore Parietalkortex	3
1.2. Konnektivitätsbasierte-Parzellierung durch Diffusions-Tensor-Bildgebung	6
1.3. Motivation	7
1.4. Überblick	7
2. Methoden	9
2.1. Theoretische Grundlagen	9
2.1.1. Magnet-Resonanz-Bildgebung	9
2.1.2. Diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie	11
2.1.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung	15
2.1.4. Traktographie in der weißen Substanz	19
2.1.5. Parzellierungsmethoden	23
2.2. Datenerfassung	25
2.3. Datenverarbeitung	25
2.4. Parzellierung des IPC	26
2.4.1. Definition der Analyseregion	26
2.4.2. Bestimmung der Startvoxel	27
2.4.3. Probabilistische Traktographie	30
2.4.4. Clustering	31
2.4.5. Populationskarte	35
2.4.6. Statistische Auswertung der Parzellierungsergebnisse	35
2.5. Analyse der Konnektivitäten des IPC	36
2.5.1. Berechnung der Konnektivitäten	36
2.5.2. Statistische Auswertung der Konnektivitäten	38
3. Ergebnis	39
3.1. Definition der Analyseregion	39
3.2. Analyse der Parzellierung	41
3.3. Statistische Auswertung der Parzellierung	54
3.4. Zusammenfassung der Parzellierungsergebnisse	58
3.5. Populationskarte aller Probanden	61

3.6.	Statistische Auswertung weiterer Eigenschaften	63
3.6.1.	Schwerpunkte der Areale	63
3.6.2.	Größe der Areale	66
3.7.	Analyse der Konnektivitäten	67
3.8.	Statistische Auswertung der Konnektivitäten.....	75
3.9.	Vergleich der linken und rechten Hemisphäre	78
4.	Diskussion	81
4.1.	Zwei oder drei Regionen: Welche Parzellierung ist am geeignetsten für den IPC? ..	81
4.2.	Welche Konnektivitäten charakterisieren den IPC?.....	86
4.3.	Vergleich von Mensch und Makaken.....	87
4.3.1.	Homologien in der Parzellierung des IPC.....	87
4.3.2.	Homologien in den Konnektivitäten des IPC.....	91
4.4.	Funktionelle Bedeutung der IPC Parzellierung	95
4.4.1.	Der IPC des Makaken	95
4.4.2.	Der IPC des Menschen	96
4.5.	Anmerkung zu den Methoden	99
4.5.1.	Definition der Analyseregion	99
4.5.2.	Auflösung der Diffusions-Tensor-Bildgebung	100
4.5.3.	Traktographie Artefakte	101
4.6.	Zusammenfassung	102
5.	Anhang	105
5.1.	Glossar	105
5.2.	Abkürzungsverzeichnis.....	107
5.3.	Detaillierte Abbildung der Ergebnisse	108
6.	Danksagung.....	129
7.	Zusammenfassung der Arbeit	129
8.	Literaturverzeichnis.....	135
9.	Publikation	145

10. Eigenständigkeitserklärung	182
11. Lebenslauf	183

1. EINLEITUNG

Das menschliche Gehirn beinhaltet etwa 100 Billionen Neuronen und zusätzlich 10- bis 50-mal so viele Astrozyten (Johansen-Berg, 2009). Die genaue Funktionsweise ist bis heute noch nicht vollständig geklärt. Seit dem 19. Jahrhundert ist der Neurowissenschaft bekannt, dass es im menschlichen Gehirn eine Arbeitsteilung gibt (Jirsa und McIntosh, 2007). Es erledigt verschiedene Aufgaben nicht als Ganzes, sondern die einzelnen Kortexareale besitzen spezifische Funktionen, durch welche sie charakterisiert sind. Das Gehirn setzt sich demnach aus zahlreichen Funktionseinheiten zusammen. Diese stehen miteinander in Verbindung und kommunizieren über neuronale Netzwerke. Den wissenschaftlichen Beweis dafür lieferte Broca im Jahr 1861 (Broca, 1861). Er führte Autopsien an Patienten durch, die zu Lebzeiten eine Krankheit hatten, welche man heute als Broca Aphasie bezeichnet: Dabei versteht man, was andere Menschen sagen, aber selbst kann man keine sinnvollen Sätze mehr bilden. Bei dem untersuchten Patienten lag eine Läsion im linken lateralen präfrontalen Kortex vor. Daraus schlussfolgerte Broca, dass das Hirnareal für die Sprachbildung in diesem Bereich des Gehirns lokalisiert sein muss.

Seit der Erkenntnis, dass sich der Kortex aus Hirnarealen mit spezifischen Funktionen zusammensetzt, ist es das Ziel der Neurowissenschaften, diese Areale zu identifizieren und ihre Aufgaben im Gesamtnetzwerk herauszufinden. Dadurch erhofft man sich, den Aufbau, die Organisation und die Funktionsweise des Gehirns besser zu verstehen (Jirsa und McIntosh, 2007). Dies ist auch in der klinischen Praxis von höchster Bedeutung für Arzt und Patient, um die Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) besser verstehen zu können. Neurologische Beschwerden von Patienten werden schneller erkannt und besser interpretierbar. Sind die Ursachen einer ZNS Erkrankung bekannt, kann sie spezifischer therapiert werden. Weiß man, wo im Gehirn des individuellen Patienten bestimmte Funktionen lokalisiert sind, so wäre zum Beispiel bei neurochirurgischen Eingriffen eine gezielte Schonung dieser Areale möglich (Johansen-Berg, 2009).

Möchte man funktionell eigenständige Hirnareale identifizieren und deren Aufgabe bestimmen, so muss zunächst geklärt werden, was unter dem Begriff „Hirnareal“ zu verstehen ist. Allgemein können beliebige Regionen auf dem Kortex zu einem Areal zusammengefasst werden, wenn sie auf der Kortexoberfläche ein zusammenhängendes Gebiet bilden und

zusätzlich in weiteren Eigenschaften Gemeinsamkeiten aufweisen (Johansen-Berg, 2009). Dabei gibt es eine Vielzahl von Eigenschaften, die ein Hirnareal charakterisieren und zur Analyse herangezogen werden können. Möchte man eine Kortexregion in Areale mit spezifischen Funktionen untergliedern, muss man eine Eigenschaft finden, in der sich diese Subareale voneinander unterscheiden und die gleichzeitig Rückschlüsse auf die Funktion zulässt.

Historisch am ältesten ist die Untersuchung der **anatomischen Mikrostruktur**. Dabei werden Unterschiede in der Zytoarchitektur (Morphologie der Zellen, Schichtung des Kortex; Brodmann, 1909) oder der Myeloarchitektur (Myelinisierung der Fasern; Vogt, 1911) analysiert und für die Parzellierung verwendet. Als neue Methode wurde die Chemoarchitektur (Transmitter, Rezeptoren, Molekülen; Toga et al., 2006) entwickelt.

Des Weiteren kann in **funktionellen Studien** untersucht werden, welche Hirnregionen bei der Durchführung bestimmter Aufgaben aktiviert werden. Dies kann mittels funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder elektrophysiologisch untersucht werden. Regionen, die gleichzeitig aktiv sind, können zu einem Areal gruppiert werden.

Schließlich lassen sich Areale auch über ihre **Faserverbindungen (Konnektivitäten)** definieren. Sie sind die Grundlage für den Informationsaustausch mit anderen Hirnregionen. Besitzen die Neuronen in einer Kortexregion ein vergleichbares Konnektivitätsmuster zum Rest des Gehirns, dann können sie einem gemeinsamen Subareal zugeordnet werden. Diese Faserverbindungen können invasiv durch die Injektion von Tracern oder nicht invasiv mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, von engl. Diffusion-Tensor-Imaging) ermittelt werden.

Eine Hirnregion von besonderem Interesse ist der **Inferiore Parietalkortex (IPC)**. Er gehört zum Assoziationskortex und ist daher in Aufbau und Funktion außerordentlich komplex. In zahlreichen Studien am Affen und Menschen wurde versucht diese Kortexregion in Subareale untergliedern, mit dem Ziel diesen Subarealen spezifische Funktionen zuzuschreiben. Dadurch sollte der IPC eindeutiger definiert und detaillierter beschrieben werden. Allerdings gibt es bis heute widersprüchliche Informationen über die Struktur und Funktion des IPC. Der genaue Aufbau ist unbekannt und Homologien zum Affen sind weiterhin nicht geklärt. Die vorliegende Arbeit soll neue interessante Erkenntnisse über diese Hirnregion liefern.

1.1. Der inferiore Parietalkortex

Der inferiore Parietalkortex (IPC) setzt sich zusammen aus dem Gyrus angularis und supramarginalis. Er wird begrenzt vom Sulcus intraparietalis (dorsal), Sulcus postcentralis (rostral), Sylvischer Fissur (ventral) und dem Übergang zum Okzipitallappen (kaudal), siehe Abbildung 1. Es handelt sich funktionell gesehen um eine sehr heterogene Kortexregion, die Informationen von verschiedenen sensorischen Modalitäten (somatosensorisch, visuell, auditorisch) integriert und eine wichtige Rolle bei höheren kognitiven Funktionen spielt (Paxinos und Mai, 2004). Der IPC ist in viele neuronale Netzwerke eingebunden. Über diese kommuniziert er mit dem Frontal-, Temporal- und Okzipitallappen. Zu seinen zahlreichen Funktionen gehören räumliche Wahrnehmung, Sprachbildung, Steuerung zielgerichteter motorischer Bewegungen, Verarbeitung von Sinnesreizen und Gedächtnisbildung (Nieuwenhuys et al., 2007). Schädigungen des IPC können zu vielfältigen klinischen Symptomen führen. Läsionen in der linken Hemisphäre können eine Wernicke-Aphasie, Anomie, Akalkulie, Alexie oder Agraphie zur Folge haben (Paxinos und Mai, 2004). Schädigungen des IPC auf der rechten Seite führen zu Schwierigkeiten beim Ankleiden und linksseitigem Neglekt.

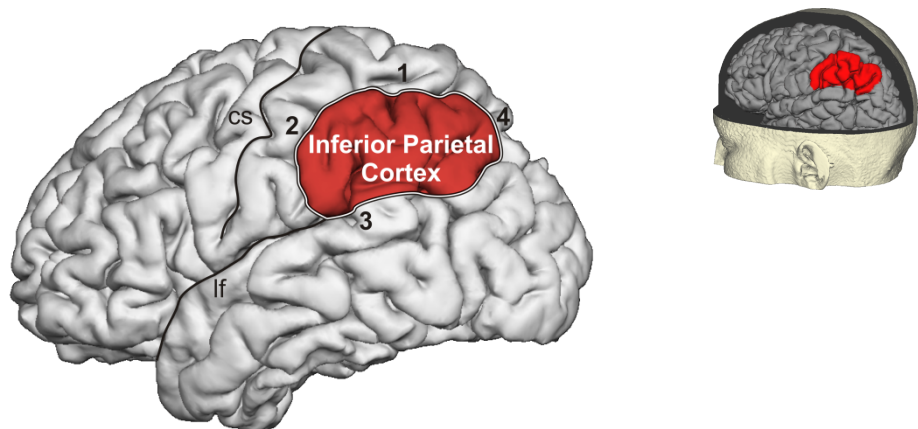
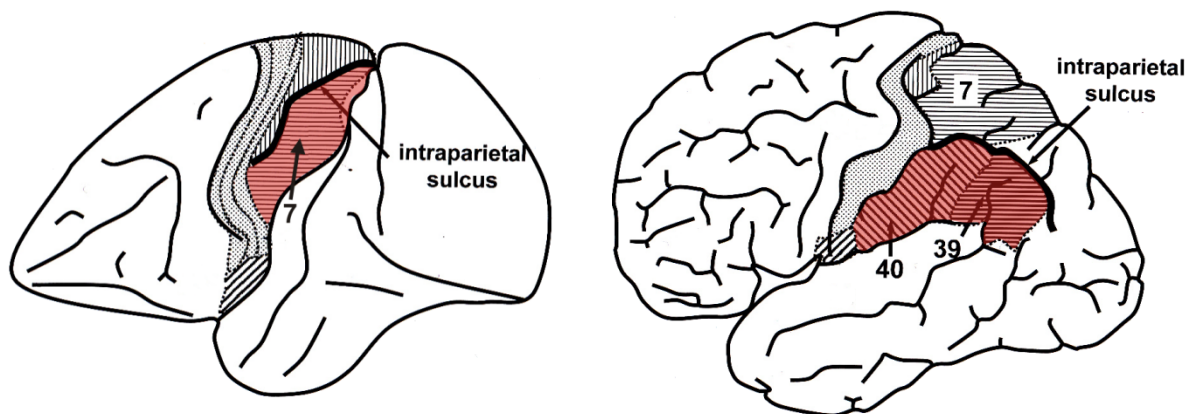


Abbildung 1: Anatomische Begrenzung des inferioren Parietalkortex: (1) Sulcus intraparietalis (2) Sulcus postcentralis (3) Sylvische Fissur (4) Übergang zum Okzipitallappen.

Brodmann (1909) hat als erster versucht, den IPC in Subregionen zu parzellieren. Er untersuchte die Zytoarchitektur an einem post-mortem Gehirn. Seiner Meinung nach setzt sich der IPC des Menschen aus zwei Subarealen zusammen. Er bezeichnete diese mit BA 39 und BA 40.

Brodmann analysierte aber nicht nur die Zytoarchitektur des menschlichen Kortex, sondern auch die des Makaken-Affen. Sein System der Nummerierung von Hirnarealen basiert darauf, dass er Arealen, die in beiden Spezies eine ähnliche Zytoarchitektur aufweisen, identische Nummern zuweist. Nach Brodmann sind diese Areale bei Mensch und Makake als homolog anzusehen, denn er ging davon aus, dass ein Areal von den Vorfahren auf die Nachkommen vererbt wird. Betrachtet man den IPC des Menschen und den des Affen, so sind sie sich in ihrer anatomischen Lage und Größe auf der Kortexoberfläche sehr ähnlich. Allerdings wies Brodmann dem IPC beim Makaken das Areal 7 zu, beim Menschen hingegen nicht. Statt dem menschlichen IPC auch das Areal 7 zuzuweisen und ihn damit als homolog zum Makaken IPC zu sehen, definierte er ihn neu. So besteht der menschliche IPC laut Brodmann aus zwei Arealen, die beim Makaken noch nicht vorhanden waren: dem Areal 39 und Areal 40. Brodmann war demnach der Ansicht, dass sich die Zytoarchitektur des IPC beim Menschen substantiell von der des Makaken unterscheidet. Dies veranlasste ihn dazu, den IPC beim Menschen neu zu definieren und ihm eine neue Bezeichnung zu geben. Das Areal 7, welches beim Makake den IPC beschreibt, ordnete er hingegen beim Menschen dem superioren Parietalkortex zu.

Aber wie ist das Auftreten dieser beiden neuen Areale innerhalb des IPC tatsächlich zu erklären?



Makake IPC, Area 7 (Brodmann 1909)

Mensch IPC, Area 39/40 (Brodmann 1909)

Abbildung 2: Parzellierung des IPC nach Brodmann beim Makaken in Areal 7 und beim Mensch in Areal 39/40. (Bildquelle: Paxinos und Mai, 2004, Seite 1020)

Eine Erklärung könnte darin bestehen, dass sich diese beiden Areale im Laufe der Evolution von einem gemeinsamen Vorfahren zum Makaken und Menschen neu entwickelt haben. Demnach wäre es eine Reorganisation des IPC, die während der Entwicklung stattgefunden

hat. Zum Beispiel könnten sich die neuen Areale BA 39 und BA 40 durch ihr starkes Wachstum vom Inneren des Gehirns an die Oberfläche bewegt haben. Das Areal 7 könnte dadurch nach oben verdrängt worden sein, wo es nun nach Brodmann beim Menschen lokalisiert ist.

Eine zweite Erklärung wäre, dass Brodmann bei der Parzellierung einen Fehler gemacht hat und sich gar keine neuen Areale entwickelt haben. Dies würde bedeuten, dass der IPC des Menschen und des Makaken homolog sind und in beiden Spezies als Areal 7 bezeichnet werden könnte. Aus diesem Widerspruch ergibt sich die Frage: Ist der IPC des Menschen homolog zum IPC des Makaken oder haben während der Evolution Entwicklungen stattgefunden, die innerhalb des IPC zu grundlegend neuen Kortexregionen geführt haben?

Nach Brodmann hat man in weiteren Studien versucht, den IPC des Menschen in Subareale zu parzellieren. Dabei wurde neben der Zytoarchitektur auch die Myeloarchitektur des IPC analysiert (Vogt, 1911, von Economo and Koskinas, 1925, Gerhardt, 1940, Sarkissov et al., 1955, Batsch, 1956, Sanides, 1962, Caspers et al., 2006, Amunts et al., 2007). In diesen Studien konnten zwei bis sieben Areale innerhalb des menschlichen IPC nachgewiesen werden. Diese Variabilität der Ergebnisse wirft die Frage auf, aus wie vielen Subarealen sich der IPC tatsächlich zusammensetzt?

Um die Funktion des IPC detaillierter beschreiben zu können, ist es wichtig zu wissen, mit welchen Hirnregionen er verbunden ist. Dem liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Funktion eines Hirnareals aus den eingehenden und ausgehenden Verbindungen ableiten lässt, weil diese die Grundlage für den Informationsaustausch darstellen. Das bedeutet, dass sich aus den Funktionen der Kortexregionen, die mit dem IPC in Verbindung stehen, Rückschlüsse auf die Funktion des IPC ziehen lassen. Um diese Kortexregionen zu identifizieren, muss man die kortiko-kortikalen Faserverbindungen (Konnektivitäten) des IPC kennen. Allerdings sind die genauen Faserverbindungen des humanen IPC und speziell seiner einzelnen Subareale noch weitgehend unbekannt. Das heutige Wissen darüber stammt hauptsächlich aus klassischen Tract-Tracing Experimenten am Makak-Affen (Pandya and Seltzer, 1982, Petrides and Pandya, 1984, Andersen et al., 1990, Rizzolatti et al., 1998, Rozzi et al., 2006, Schmahmann and Pandya, 2006, Schmahmann et al., 2007). Dieses invasive **klassische Tract-Tracing** beruht darauf, dass man in das Gehirn eines lebendigen Tieres eine chemische Substanz (Tracer) appliziert. Das Tier bleibt anschließend weiter für eine bestimmte Zeit am Leben. Während dieser Zeit wird der Tracer von den Neuronen aufgenommen und innerhalb ihrer Axone transportiert. Anschließend wird das Tier eingeschläfert, das Gehirn entnommen

und fixiert, sodass anatomische Schnitte angefertigt werden können. Nach histologischer Färbung ist visuell erkennbar, wohin der Tracer transportiert wurde. Ausgehend von der Injektionsstelle kann man auf den Verlauf der Axone schließen. Aufgrund der Invasivität ist ein solches Verfahren beim Menschen nicht anwendbar. Der Einsatz erfolgt in Tierexperimenten, weil viele Faserbahnen im Vergleich zum menschlichen Gehirn homolog vorhanden sind. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass in der grundsätzlichen funktionellen Unterteilung ebenfalls Ähnlichkeiten in gewissem Maß vorhanden sind. Da es heutzutage der Goldstandard für die Analyse von Konnektivitäten im Gehirn ist, dienen die Ergebnisse aus Tierexperimenten auch zur Planung und Bewertung von Studien am lebenden menschlichen Gehirn.

Genau wie bei der Parzellierung stellt sich bei den Faserverbindungen des IPC die Frage, wo die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen Mensch und Makake liegen. Welche Funktionsunterschiede könnten sich daraus ergeben? Lassen sich aus den Unterschieden möglicherweise neue Funktionen für den menschlichen IPC ableiten?

1.2. Konnektivitätsbasierte-Parzellierung durch Diffusions-Tensor-Bildgebung

Bei der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) handelt es sich um ein junges innovatives Verfahren der Bildgebung, das neue Informationen über die anatomische Mikrostruktur des menschlichen Gehirns liefert. Es misst die lokale Ausrichtung der Gewebestrukturen und dient zur Rekonstruktion von Faserbahnen in der weißen Substanz, welche die Axone von Neuronen enthalten und unterschiedliche Hirnareale miteinander verbinden (Johansen-Berg, 2009). Diese Faserbahnen verbinden funktionell zusammengehörige Areale und sind fundamental für das Verständnis unseres Gehirns. DTI ist die einzige Methode, mit der die Faserverbindungen nicht-invasiv bestimmt werden können. So ist es erstmalig möglich, sie direkt am lebenden Menschen zu studieren. In kürzester Zeit können mittels DTI die Abbilder der Faserverbindungen im Gehirn detailliert bildlich dargestellt und ausgewertet werden. Zuvor war das aufgrund der Invasivität der anderen Methoden nur in sehr aufwändigen Experimenten am Affen möglich. Dies ermöglicht erstmalig einen Vergleich der kortikalen Verbindungen des lebenden Menschen mit denen anderer Spezies.

Im Rahmen dieser Studie wurden anhand von DTI-Daten die Faserverbindungen des menschlichen IPC rekonstruiert. Auf Basis der Konnektivitäten wurde eine Parzellierung des IPC in Subareale durchgeführt.

Die Methode der konnektivitätsbasierten Parzellierung anhand von DTI-Daten wurde schon mehrfach für verschiedene Hirnregionen erfolgreich durchgeführt. So konnte der mediale präfrontale Kortex in SMA und Pre-SMA (Johansen-Berg et al., 2004) parzelliert werden, das Broca-Areal in BA 44, BA 45 und das frontale Operculum (Anwander et al., 2007), das Cingulum in neun Subareale (Beckmann et al., 2009) und der laterale prämotorische Kortex in PMv und PMd (Tomassini et al., 2007, Schubotz et al., 2010).

Zur Analyse von Homologien zwischen Mensch und Makaken wurden die durch DTI ermittelten Faserverbindungen des humanen IPC mit den aus Tract-Tracing Studien bekannten Konnektivitäten des Makaken IPC verglichen.

1.3. Motivation

Bis heute basiert unser Wissen über die Unterteilung des IPC sowie dessen Konnektivitäten und Funktionen hauptsächlich auf den Experimenten am Affen. Allerdings weisen neuere Studien darauf hin, dass man diese Erkenntnisse nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen kann (Passingham, 2009). So wurde nachgewiesen, dass sich die Areale im Sulcus intraparietalis vermutlich während der Evolution deutlich verändert und auch neu angeordnet haben (Vanduffel et al., 2002, Grefkes and Fink, 2005).

Aber wie verhält sich das beim inferioren Parietalkortex? In wie viele Subareale lässt sich der IPC anhand seiner Konnektivitäten parzellieren? Welche Konnektivitäten zu anderen Hirnregionen gibt es und wie stark sind sie ausgeprägt? Gibt es Homologien in den Parzellierungen des IPC zwischen Mensch und Affe? Welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede existieren in den Faserverbindungen zwischen den beiden Spezies? Wie sind eventuell vorhandene Unterschiede funktionell interpretierbar? Diese Arbeit soll dazu beitragen, Antworten auf diese Fragen zu finden.

1.4. Überblick

Im Folgenden werden zuerst die angewandten Methoden erklärt. Dabei wird auf die theoretischen Hintergründe von Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und Diffusion-Tensor-Bildgebung (DTI) eingegangen. Es wird erläutert, wie mit verschiedenen Traktographie-

Methoden aus den DTI-Daten die Faserbahnen rekonstruiert werden können und mit welchen Methoden man eine Kortexregion in Subareale unterteilen kann. Anschließend wird erklärt, wie die DTI-Daten für diese Studie exakt erfasst und verarbeitet wurden. Schrittweise wird beschrieben, wie die Parzellierung des IPC und das Ermitteln der Konnektivitäten durchgeführt wurde.

Im Ergebnisteil wird zu Beginn die Definition der Analyseregion (ROI, von engl. region-of-interest) auf dem Kortex gezeigt. Anschließend werden die einzelnen Parzellierungsstufen im Detail analysiert, einschließlich einer statistischen Auswertung. Es wird eine Populationskarte aus allen Probanden für die Parzellierung des IPC präsentiert. Darauf folgt eine statistische Auswertung der Subareale bezüglich ihrer Größe und der Schwerpunkte. Im Anschluss werden die Konnektivitäten von jedem Areal zu anderen Hirnregionen dargestellt und erläutert. Abschließend werden die Unterschiede in den Konnektivitäten der linken und rechten Hemisphäre aufgezeigt.

In der Diskussion soll unter Einbeziehung der vorhandenen Literatur versucht werden, eine Aussage darüber zu treffen, welche Parzellierung für den IPC am ehesten zutrifft und wodurch die Konnektivitäten der Subareale charakterisiert sind. Es folgt ein Vergleich zwischen dem IPC des Menschen und dem IPC des Makaken. Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse vom humanen IPC und der in der Literatur vorhandenen Informationen über den IPC des Makaken wird diskutiert, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede es gibt und wie man diese interpretieren könnte. Dann wird mit Hilfe der vorhandenen Ergebnisse die Funktion des IPC dargelegt. Abschließend stellen wir die verwendeten Methoden zur Diskussion.

2. METHODEN

2.1. Theoretische Grundlagen

Die Ergebnisse dieser Arbeit beruhen auf der Messung von diffusionsgewichteten Magnet-Resonanz-Tomographie-Bildern (MRT). Zum Verständnis der Methoden wird im Folgenden auf die Hintergründe des MRT, des diffusionsgewichteten MRT (DW-MRT) und der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI, von engl. Diffusion-Tensor-Imaging) eingegangen.

2.1.1. Magnet-Resonanz-Bildgebung

Magnet-Resonanz-Bildgebung (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, das Schnittbilder des menschlichen Körpers erzeugt. Es wird vor allem in der medizinischen Diagnostik zur Darstellung von Strukturen und Organen eingesetzt. MR-Bilder setzen sich aus einer Vielzahl von einzelnen Elementen mit unterschiedlichen Grauwerten zusammen, die man als Pixel bezeichnet. Das klinische MRT verwendet zur Bildgebung die Protonen von Wasserstoffatomen (^1H) im Wassermolekül (H_2O) (Weishaupt et al., 2001). Dies lässt sich damit erklären, dass sich im menschlichen Körper über 90 % der Protonen in Wassermolekülen befinden und diese damit den Hauptanteil ausmachen.

Die physikalische Grundlage des MRT ist die Kernspinresonanz (Weishaupt et al., 2001). Das Proton im Kern des Wasserstoffatoms besitzt neben einer positiven elektrischen Ladung die Eigenschaft des Spins, einer Rotationsbewegung um die eigene Achse. Eine rotierende elektrische Ladung erzeugt immer ein Magnetfeld. Das Proton erhält durch die Ladung und den Spin ein magnetisches Dipolmoment. So kann es von Magnetfeldern beeinflusst werden und ist in der Lage, in einer Empfängerspule einen Strom zu induzieren. Durch Anlegen eines äußeren statischen Magnetfeldes \vec{B}_0 beginnen sich die Protonen in Richtung der magnetischen Feldlinien auszurichten. Dabei reagieren sie zunächst mit einer Präzessionsbewegung. Diese erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmor-Frequenz. Erst allmählich richten sich die Spins in Richtung des magnetischen Feldes aus (in Z-Richtung, T1-Relaxation). Diese Ausrichtung der Protonen kann parallel oder antiparallel zur Orientierung des Magnetfeldes erfolgen. Die Mehrzahl der Protonen strebt den parallelen Zustand an, weil dies das energieärmere Niveau ist. Durch die gemeinsame Ausrichtung addieren sich nun die magnetischen Momente der einzelnen Protonen und es baut sich eine Längsmagnetisierung M_z auf.

Nun wird in das System der parallel ausgerichteten Spins mittels einer elektromagnetischen Welle Energie eingebracht. Die Spins werden „angeregt“. Die Frequenz dieser Welle entspricht der Larmor-Frequenz, d.h. der Frequenz mit der die Protonen zuvor die Präzessionsbewegung ausgeführt haben. Durch die Energiezufuhr kippen die weiterhin parallelen Spins und verlassen die Z-Richtung. Daraufhin nimmt die Längsmagnetisierung M_Z ab. Besitzt die elektromagnetische Welle die richtige Leistung und Dauer, dann erreichen die Spins eine Auslenkung von genau 90° , d.h. sie klappen in die XY-Ebene um. Nun addieren sich die magnetischen Momente der Spins zur Quermagnetisierung M_{XY} . Das äußere Magnetfeld \vec{B}_0 versucht, die Spins wieder in die Z-Richtung zurück zu kippen. Dadurch führen die Spins wieder eine Präzessionsbewegung aus, diesmal in der XY-Ebene. Die Frequenz der Präzessionsbewegung wird Resonanzfrequenz genannt und ist abhängig von der magnetischen Feldstärke. Die Bewegung der Quermagnetisierung M_{XY} führt in einer Empfangsspule zur Induktion einer Wechselspannung, dem **MR-Signal**. Dessen Frequenz entspricht der Resonanzfrequenz. Sie ist abhängig von der **Protonendichte**. Je mehr Wasser in einem Gewebe ist, desto stärker ist das Signal.

Nach der Anregung kippen die Spins durch das äußere Magnetfeld wieder zurück in die Z-Ebene. Damit verlassen sie die XY-Ebene und die Quermagnetisierung M_{XY} nimmt ab. Das MR-Signal wird kleiner. Allerdings baut sich nun wieder die Längsmagnetisierung auf. Diesen Vorgang des Zurückklippens bezeichnet man als T1-Relaxation und dessen Dauer als **T1-Relaxationszeit**.

Unabhängig davon findet gleichzeitig die T2-Relaxation statt, die ebenfalls zur Abnahme des MR-Signals führt. Demnach drehen sich alle Spins unmittelbar nach der Anregung synchron und befinden sich damit in Phase. Nach der Anregung geht diese Phasenkohärenz wieder verloren. Die Präzessionsbewegungen der Spins werden zunehmend asynchron. Dies führt zur Verringerung der Quermagnetisierung M_{XY} , das MR-Signal wird kleiner. Die **T2-Relaxationszeit** gibt an, wie schnell das MR-Signal durch die T2-Relaxation abklingt.

Die Intensität des MR-Signals bestimmt im MRT-Bild die Helligkeit. Dieses Signal ist abhängig von der Protonendichte, T1-Zeit und T2-Zeit (Weishaupt et al., 2001). Diese Parameter sind für die verschiedenen Gewebe im menschlichen Körper teilweise stark unterschiedlich (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Materialien, Relaxationszeiten und Darstellung im MRT-Bild (Brix et. al, 2002)

Material	T1-Zeit	Darstellung im T1-gewichteten Bild	T2-Zeit	Darstellung im T2-gewichteten Bild
Fett	Kurz	hyperintens	lang	hyperintens
Flüssigkeit	Lang	hypointens	lang	hyperintens
Gewebe	Lang	hypointens	kurz	hypointens

Zusätzlich kann man durch Sequenzen und Parameter steuern, ob der Einfluss von Protonendichte, T1-Zeit oder T2-Zeit auf das gemessene Signal überwiegen soll. Man spricht dann von PD-, T1- oder T2- gewichteten Bildern (Weishaupt et al., 2001).

Dadurch entstehen an Gewebegrenzen Kontrastunterschiede, die eine Identifizierung der Strukturen ermöglichen. So kann auch im Hirnparenchym zwischen grauer und weißer Substanz unterschieden werden. Die weiße Substanz besteht aus Axonen, die funktionell zusammengehörige Areale miteinander verbinden. Diese bilden zusammen mit anderen Axonen sogenannte Faszikel, deren Größe einige Zentimeter betragen kann. Allerdings sind diese Faserbündel im MRT nicht einzeln voneinander abgrenzbar. Die Ursache liegt in der ähnlichen chemischen Zusammensetzung. Dadurch haben die einzelnen Faserbahnen eine sehr ähnliche Protonendichte, T1-Zeit und T2-Zeit. Folglich sind kaum Unterschiede im MR-Signal messbar. Entsprechend kann mittels konventionellem MRT keine Aussage über Vorhandensein, Lage, Verlauf und Konnektivität von spezifischen Faserbahnen getroffen werden.

2.1.2. Diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie

Diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie (DW-MRT) ist eine Methode, bei der mit Hilfe von MRT die Diffusion von Wassermolekülen gemessen und bildlich dargestellt wird.

Diffusion

Diffusion ist ein physikalischer Prozess, der zu einer gleichmäßigen Verteilung von Teilchen führt. Grundlage ist die Brownsche Molekularbewegung, durch die sich Teilchen vom Ort der

hohen Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration bewegen. Zur Veranschaulichung stellt man sich einen Tropfen Tinte vor, der auf ein Blatt Papier getropft wird. Es bildet sich ein kreisrunder Fleck, dessen Durchmesser über die Zeit zunimmt. Die Ausbreitung der Teilchen entspricht der Gauß-Verteilung. In diesem Fall ist die Tendenz der Diffusion in jede Richtung gleich groß und wird deshalb als **isotrope** Diffusion bezeichnet (Mori, 2007). Anders verhält sich die Diffusion von Teilchen in biologischen Geweben. Der Diffusionsprozess wird durch die Gewebestrukturen beeinflusst. So besitzt zum Beispiel die Gewebestruktur von Muskelfasern eine definierte einheitliche Orientierung. Äquivalent haben auch die Axone in der weißen Substanz eine bestimmte Ausrichtung. Die Wassermoleküle bewegen sich hauptsächlich entlang dieser Faserrichtung. Dies nennt man **anisotrope** Diffusion (Mori, 2007). Bei ihr spielt die Richtung, in der die Diffusion gemessen wird, eine wichtige Rolle: Erfolgt die Messung entlang der Diffusionsrichtung, so ist die Diffusionskonstante maximal. Misst man hingegen senkrecht dazu, ist nur eine kleine Diffusion erfassbar. Abbildung 3 zeigt einen Vergleich der Molekularbewegung bei isotroper und anisotroper Diffusion im 2- und 3-dimensionalen Raum. Die Rekonstruktion des anatomischen Verlaufs der Faserbahnen im Gehirn basiert auf dem Prinzip der anisotropen Diffusion. Diese kann mittels MRT gemessen werden (Johansen-Berg, 2009).

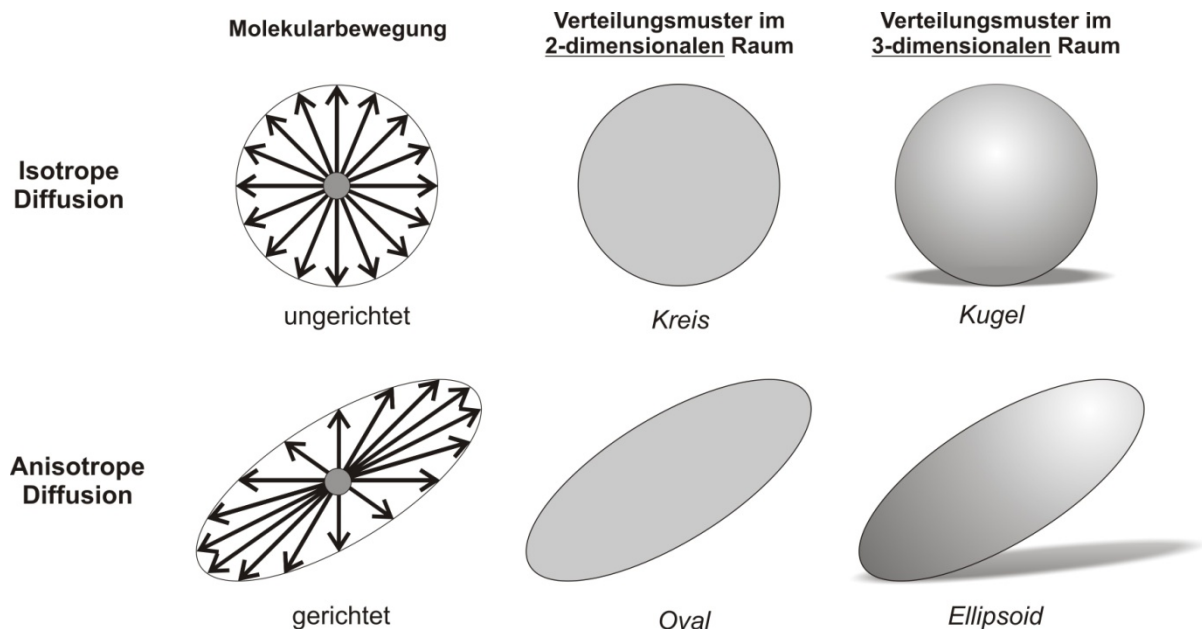


Abbildung 3: Vergleich von isotroper und anisotroper Diffusion.

Messung der Diffusion

Im MRT wird die Diffusionskonstante der Wassermoleküle in alle Richtungen gemessen. Aufgrund der anisotropen Diffusion ist die Diffusionskonstante in Richtung des axonalen Verlaufs am größten.

Die Intensität des MR-Signals ist durch die Protonendichte bestimmt (Weishaupt et al., 2001). Folglich erhält man damit die Information, wo sich Wasser befindet und in welcher Konzentration es im Gewebe vorhanden ist. Möchte man nun die Diffusion des Wassers messen, muss die Intensität des MR-Signals zusätzlich zur Protonendichte auch von der Wasserbewegung abhängig sein. Für die Messung benutzt man den Gradienten eines magnetischen Feldes (Mori, 2007). Dieser Gradient wird durch eine Spule im MRT-Gerät erzeugt und beeinflusst das statische Magnetfeld. Es wird durch den Gradienten inhomogen. Der Gradient kann jederzeit an- und ausgeschaltet werden. Typischerweise ist er immer nur kurzzeitig aktiviert (1-100 ms).

Die Frequenz des MR-Signals ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes (Mori, 2007). Während beim klassischen MRT die Frequenz des MR-Signals der Wassermoleküle immer konstant ist, unterliegt sie beim diffusionsgewichteten MRT einer ständigen Veränderung. Wenn der **Gradient** eingeschaltet ist, wird das Magnetfeld inhomogen und die Frequenz des MR-Signals abhängig vom Ort des Wassermoleküls. Durch den Gradienten erfahren die Wassermoleküle in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation ein unterschiedlich starkes Magnetfeld. Das führt zu einem Unterschied in der Resonanzfrequenz der Protonenspins. Wird der Gradient abgeschaltet, besitzen alle Spins wieder die gleiche Resonanzfrequenz. Allerdings hat sich durch den vorherigen Frequenzunterschied die Phase verändert. Es hat eine **Dephasierung** der Resonanzfrequenzen durch den Gradienten stattgefunden. Der Gradient wird nun ein zweites Mal eingeschaltet, diesmal mit umgekehrter Polarität. Die Protonen, die vorher eine kleinere Frequenz hatten, erhalten jetzt eine höhere. Es kommt zur **Rephasierung**, sodass die Phasen der Spins anschließend wieder identisch sind (Weishaupt et al., 2001).

Durch die Dephasierung und Rephasierung der Gradienten wird das MR-Signal ortsabhängig. Es bekommt somit eine sogenannte **Diffusionswichtung** (Mori, 2007). Dies lässt sich dadurch erklären, dass eine komplette Rephasierung nur dann stattfindet, wenn das Wassermolekül in der Zeitspanne zwischen den beiden Aktivierungen des Gradienten nicht seinen Ort

ändert. Durch die Diffusion des Wassers, die zeitlich zwischen Dephasierung und Rephasierung stattfindet, kommt es allerdings nur zu einer unvollständigen Rephasierung. Teilchen, deren Position sich verändert hat, besitzen nun eine andere Phase als Teilchen, die ihren Ort beibehalten haben. Auf diese Weise können diffundierende Wassermoleküle identifiziert werden (siehe Abbildung 4).

Durch die Phasenunterschiede der Spins wird die Quermagnetisierung kleiner. Im MR-Signal führt das zu einem Signalverlust. Im MR-Bild verändert sich dadurch der Grauwert des

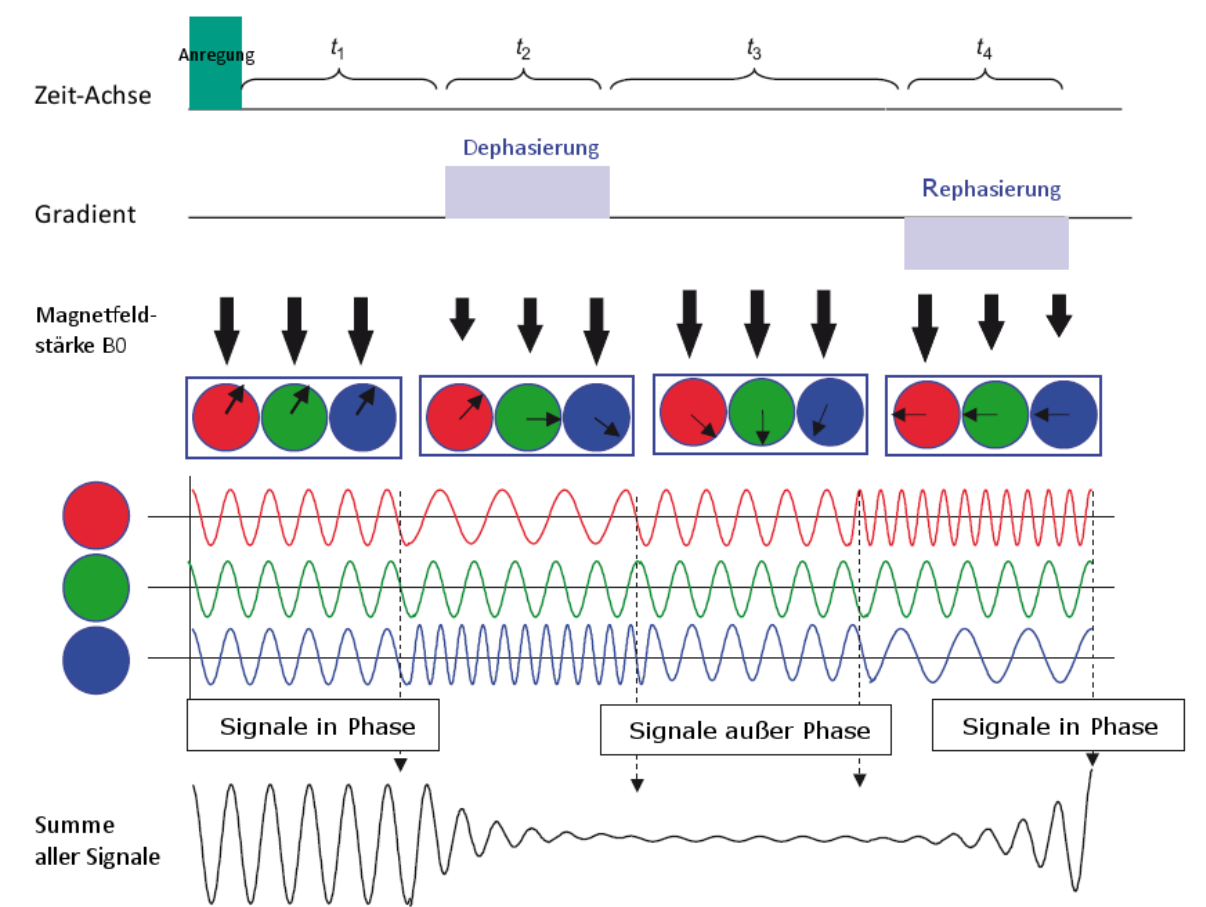


Abbildung 4: Entstehung der Diffusionswichtung des MR-Signals mit Hilfe eines Gradienten (Mori, 2007). Roter, grüner und blauer Kreis stellen Wassermoleküle an unterschiedlichen Orten dar. Große schwarze Pfeile geben die Stärke des Magnetfeldes an. Kleine schwarze Pfeile in den Kreisen stehen für die Phase des MR-Signals von jedem Teilchen. Durch Anregung werden die Spins ausgerichtet (t_1). Das Einschalten des Gradienten führt zur Dephasierung (t_2). Nach Ausschaltung des Gradienten folgt ein Zwischenintervall (t_3). Der Gradient wird ein zweites Mal eingeschaltet, diesmal mit umgekehrter Polarität. Es kommt zur Rephasierung (t_4). Wenn die Wassermoleküle im Zwischenintervall diffundieren, besitzen sie nach der Rephasierung eine andere Phase als vor der Dephasierung. Das MR-Signal bekommt dadurch eine Diffusionswichtung. (Bildquelle: Mori, 2007, Seite 9)

jeweiligen Pixels. Schließlich erhält man diffusionsgewichtete MR-Bilder. Sie enthalten die Informationen über die Diffusion in jede Richtung. Aus diesen lässt sich der Faserverlauf berechnen. Dazu muss für jede mögliche Diffusionsrichtung die **Diffusionskonstante (D)** berechnet werden (siehe Formel 1; Mori, 2007).

$$\frac{S}{S_0} = T * D * G * \delta$$

Formel 1

Der Quotient aus MR-Signal ohne Gradienten (S_0) und dem geringeren MR-Signal mit Gradienten (S) ist ein Maß für relativen Signalverlust (S/S_0). Dieser ist abhängig von der Länge des Zeitintervalls zwischen Dephasierung und Rephasierung (T), von der Diffusionskonstanten (D) und der Intensität der initialen Dephasierung, welche durch die Stärke (G) und Zeitdauer (δ) des Gradienten bestimmt wird. Die Diffusionskonstante (D) lässt sich durch Messung des Signalverlustes berechnen, da alle anderen Größen bekannt sind.

Die Parameter T , G und δ können verändert werden. Dadurch wird die Stärke des Signalverlustes, also die Diffusionswichtung des Signals, gesteuert. Am einfachsten kann sie durch Steigerung der Gradientenstärke (G) erhöht werden. Je größer der Gradient, der zur Dephasierung und Rephasierung führt, desto stärker ist der Signalverlust.

In der praktischen Anwendung ist die Messzeit für die Aufnahme der MR-Bilder begrenzt (Mori, 2007). Demzufolge kann man nur in eine bestimmte Anzahl an Diffusionsrichtungen messen und nicht in beliebig viele. Aus allen gemessenen Diffusionsrichtungen wird die Hauptdiffusionsrichtung bestimmt, d.h. die Richtung, in welche die Diffusion am stärksten stattgefunden hat. Aus dieser Hauptdiffusionsrichtung lässt sich der Faserverlauf rekonstruieren. Um aus der begrenzten Anzahl an Diffusionsrichtungen die Orientierung der Hauptdiffusionsrichtung zu berechnen, benötigt man ein mathematisches Modell.

2.1.3. Diffusions-Tensor-Bildgebung

In den 90er Jahren entwickelte man dafür das sogenannte „Tensormodell“ (Basser et al., 1994, Basser and Pierpaoli, 1996). Das diffusionsgewichtete MRT, welches auf diesem Modell basiert, bezeichnet man als **Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)** (Mori, 2007).

Die Grundlage des DTI besteht darin, dass die Diffusion des Wassers immer entlang einer vorgegebenen Richtung gemessen wird. Diese wird durch den Winkel der Gradientenachse festgelegt und kann beliebig ausgewählt werden. Liegt die Achse des Gradienten zum

Beispiel in der Links-Rechts-Richtung, so kommt es nur zu einem Signalverlust, wenn eine Diffusion von links nach rechts stattfindet. Analog lässt sich eine vertikale Teilchenbewegung feststellen, wenn sich die Gradientenachse in einer vertikalen Position befindet.

Ellipsoidmodell

Bei isotroper Diffusion würde die Teilchenbewegung im 3-dimensionalen Raum einer Kugel entsprechen. Die Messung der Diffusion in eine Richtung würde ausreichen. Man bekäme eine Diffusionskonstante, die den Diffusionsprozess vollständig beschreibt. Denn eine Kugel kann allein durch den Radius charakterisiert werden. Die Diffusionskonstante hat bei isotroper Diffusion in jede Richtung den gleichen Betrag.

Anders verhält es sich in biologischen Geweben, in denen eine anisotrope Diffusion des Wassers stattfindet. Die Diffusion findet bevorzugt in eine Richtung statt. Demnach ist der Betrag der Diffusionskonstante in jede Richtung verschieden. Die Ausbreitung der Teilchen im Raum entspricht nicht mehr einer Kugel, sondern kann durch einen **Ellipsoid** angenähert werden (Mori, 2007). Es ist nicht mehr ausreichend, die Diffusion nur in eine Richtung zu messen. Für die Beschreibung eines Ellipsoiden benötigt man dessen Ausdehnung und Orientierung. Die Ausdehnung beschreibt die Stärke der Diffusion und die Orientierung gibt die Diffusionsrichtung wieder. Insgesamt benötigt man sechs Werte für die Definition eines Ellipsoiden (siehe Abbildung 5). Für die Ausdehnung braucht man zunächst drei Längen: die Länge der längsten, kürzesten und mittleren Achse. Die Achsen stehen dabei senkrecht aufeinander. Diese Längen werden als „**Eigenwerte**“ ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) bezeichnet. Durch sie erhält man die Form des Ellipsoiden. Die Orientierung des Ellipsoiden wird durch drei Hauptachsen beschrieben. Diese werden durch Vektoren definiert, die sogenannten „**Eigenvektoren**“ ($\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$).

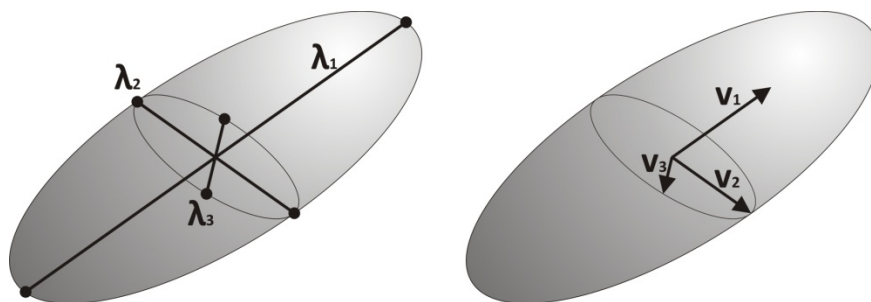


Abbildung 5: Parameter für die Definition eines 3-dimensionalen Ellipsoiden: Eigenwerte (links) und Eigenvektoren (rechts).

Diffusionstensor

Die Eigenwerte und Eigenvektoren lassen sich nicht direkt mit DTI messen. Es kann lediglich die Diffusion der Wassermoleküle entlang einer vorgegebenen Achse gemessen werden. Dabei entsprechen die Diffusionskonstanten den Längen des Ellipsoiden in die gemessene Richtung. Deshalb lassen sich die Eigenwerte und Eigenvektoren durch die **Diffusionskonstanten** ausdrücken. Da für die Charakterisierung des Ellipsoiden insgesamt sechs Werte nötig sind ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, v_1, v_2, v_3$), müssen auch sechs Diffusionskonstanten entlang von sechs Achsen gemessen werden. Um den Überblick über die sechs Diffusionskonstanten zu behalten, werden sie durch einen 3 x 3 Tensor beschrieben (siehe Formel 2). Diesen bezeichnet man als den „**Diffusionstensor**“ ($\bar{\bar{D}}$) (Mori, 2007).

$$\bar{\bar{D}} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad \text{Formel 2}$$

Da der Diffusionstensor symmetrisch ist, sind folgende Diffusionskonstanten identisch: $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$ und $D_{yz} = D_{zy}$. Somit wird deutlich, dass für die Definition des Ellipsoiden sechs Diffusionskonstanten bestimmt werden müssen: $D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}$. Die Diffusionskonstante wird immer für eine bestimmte Richtung ermittelt, welche durch den Index gekennzeichnet ist. Sie wird durch die Orientierung des Gradienten vorher festgelegt (z. B. D_{xx} ist die Diffusion entlang der X-Achse, verursacht durch den Gradienten in X-Richtung). Für alle sechs Diffusionsrichtungen wird nun das MR-Signal bestimmt. Aus diesem MR-Signal mit Gradienten (S) und dem zuvor gemessenen MR-Signal ohne Gradienten (S_0) erhält man den Signalverlust (S/S_0). Daraus lassen sich für alle sechs Richtungen die Diffusionskonstanten berechnen (siehe Formel 1). Aus diesen ergibt sich der Diffusionstensor, der die Form und Orientierung des Ellipsoiden beschreibt. Tatsächlich wird die Diffusion im Experiment in mehr als sechs Achsen gemessen, um den Einfluss von Messfehlern zu vermindern und das Ellipsoid so genau wie möglich zu definieren. Die Werte des Diffusionstensors werden daraus mit Hilfe eines linearen Gleichungssystems ermittelt.

Fraktionale Anisotropie

Anhand des Ellipsoiden kann man anschließend auf die anisotrope Diffusion des Wassers im Gehirn schließen. Diese Anisotropie gibt Auskunft über die anatomische Richtung der Axone

in der weißen Substanz. Daraus lässt sich der Faserverlauf rekonstruieren und visualisieren. Um dies zu erreichen, setzt man in jedes Voxel ein Ellipsoid und berechnet die Richtung der anisotropen Diffusion. Zusätzlich wird die Stärke der Anisotropie berechnet, welche durch die fraktionelle Anisotropie (FA) ausgedrückt wird (siehe Formel 3; Mori, 2007). Sie berechnet sich wie folgt:

$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} * \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad \text{Formel 3}$$

Ihre Werte liegen zwischen 0 und 1. Die FA beträgt 0, wenn keine anisotrope Diffusion vorliegt und wird größer, wenn die gerichtete Diffusion zunimmt. Sie kann in einem mehrschichtigen FA-Bild dargestellt werden. Dabei gilt, je höher die Intensität des Grauwertes, desto stärker ist die anisotrope Diffusion. Die Richtung des Ellipsoiden ergibt sich aus den Eigenvektoren. Sie kann in einem farbkodierten Bild visualisiert werden. Dabei wird jeder Diffusionsrichtung eine Farbe zugeordnet: Rot steht für eine Diffusion in medio-lateraler Richtung, Grün für eine Diffusion in anterior-posteriorer Richtung und Blau für eine Diffusion in inferior-superiorer Richtung. Das bedeutet, jedem Voxel wird eine Farbe zugewiesen. Diese ist von der Richtung der anisotropen Diffusion im einzelnen Voxel abhängig und wird mit der FA gewichtet (siehe Abbildung 6).

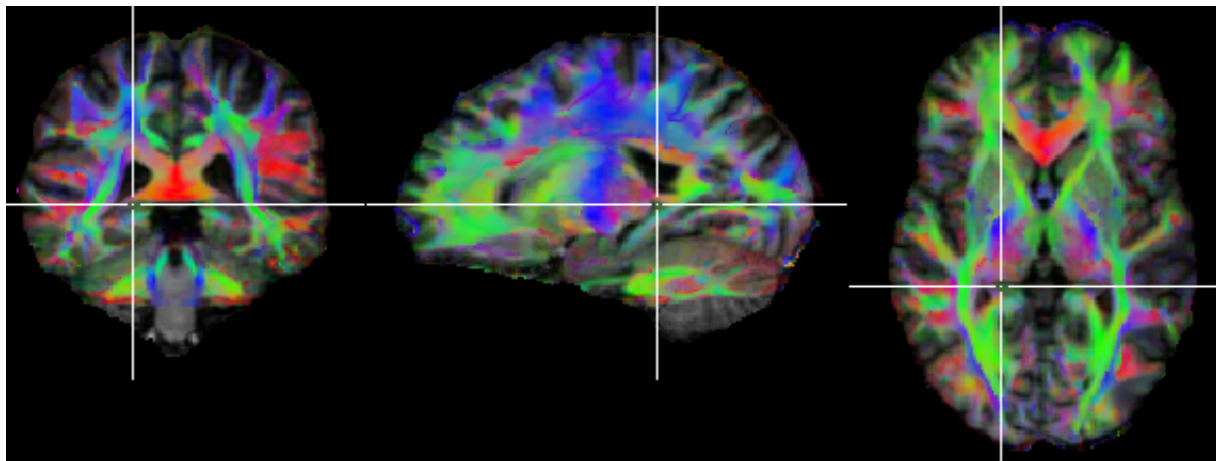


Abbildung 6: FA-Bild eines Hirnschnitts in Koronar- (links), Sagittal- (mitte) und Transversalebene (rechts). Der Faserverlauf in der weißen Substanz ist farbkodiert dargestellt. Das Fadenkreuz markiert in allen Ebenen denselben Voxel.

Nach Messung der Diffusion, können nun die Faserverbindungen berechnet werden. Um den Verlauf der Faserbahnen, wie in Abbildung 7 dargestellt, zu ermitteln, wird das Verfahren der Traktographie eingesetzt.

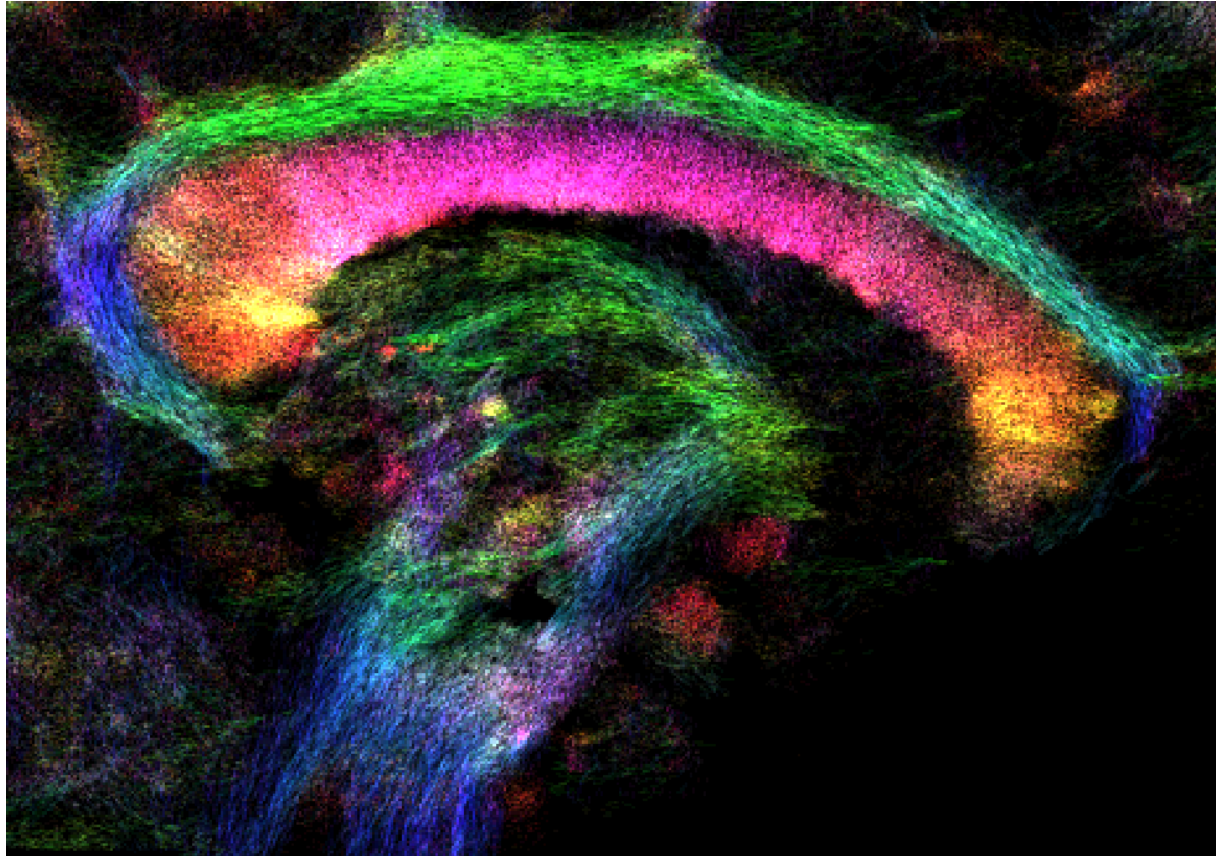


Abbildung 7: DTI-Bild eines Hirnschnitts in der Sagittalebene. Aufgenommen mit einem 7-Tesla MRT am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig. Der Faserverlauf in der weißen Substanz ist farbkodiert dargestellt. (Dieses Bild wurde zur Verfügung gestellt von Dr. Alfred Anwander)

2.1.4. Traktographie in der weißen Substanz

MR Diffusions-Traktographie ist eine Methode, um Abbilder der Faserbahnen in der weißen Substanz im lebenden Gehirn zu rekonstruieren (Johansen-Berg, 2009). Diese Faserbahnen sind die Grundlage für die Informationsübertragung zwischen einzelnen Hirnregionen. Deshalb sind sie von zentraler Bedeutung für das Verständnis der Funktionsweise des Gehirns (Jirsa und McIntosh, 2007). Die Traktographie ist die einzige Methode, um diese Faserbahnen am lebenden Menschen nicht invasiv sichtbar zu machen (Johansen-Berg, 2009). Diese Eigenschaft führt zu einem breiten Anwendungsfeld im wissenschaftlichen und klinischen Einsatz.

Wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben, beruht die Traktographie auf der Grundannahme, dass die Diffusion von Wassermolekülen stärker entlang des axonalen Verlaufs erfolgt als in Querrichtung. Ursache dafür sind biologische Membranen, die Diffusionsbarrieren darstellen und damit der Teilchenbewegung entgegen wirken. Diese sind minimal, wenn die Diffusionsrichtung dem Faserverlauf entspricht und werden zunehmend größer, je stärker sie davon abweicht. Wenn man die Diffusion entlang vieler verschiedener Richtungen misst, entspricht die bevorzugte Diffusionsrichtung der Richtung des Axons (Mori, 2007).

Die Traktographie ist das Verfahren, bei dem die Diffusionsrichtung (Faserorientierung) in jedem Voxel zu einer Faserbahn zusammengefügt wird. Auf diese Weise können die Faserbahnen rekonstruiert werden (siehe Abbildung 8). Sie sind durch ihre Größe, die Form und den individuellen Verlauf charakterisiert.

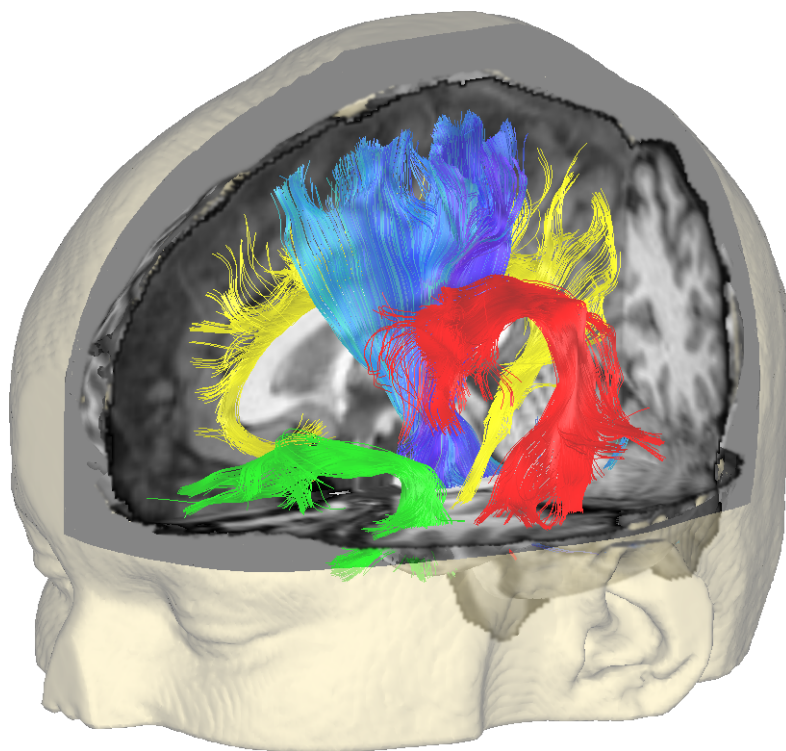


Abbildung 8: 3-dimensionale Rekonstruktion von ausgewählten Faserbahnen durch Traktographie. Corona radiata (blau), Fasciculus uncinatus (grün), Fasciculus arcuatus (rot) und Cingulum (gelb).

Diese einzigartigen Informationen über die Neuroanatomie des menschlichen Gehirns können durch klassisches MRT nicht gewonnen werden, sondern erst durch den Einsatz von DTI (Johansen-Berg, 2009).

Es gibt verschiedene Traktographie-Verfahren, die auf unterschiedlichen mathematischen Modellen beruhen. Im Folgenden soll auf die beiden gebräuchlichsten Verfahren eingegangen werden: die streamline Traktographie und die probabilistische Traktographie.

Streamline Traktographie

Bei der **streamline Traktographie** handelt es sich um die einfachste Form der Traktographie. Es ist ein deterministisches Verfahren und basiert darauf, dass in jedem Voxel eine Linie, die sogenannte „Streamline“, parallel zur Hauptdiffusionsrichtung eingezeichnet wird (Mori, 2007). Die Traktographie beginnt immer in einem Startvoxel. Von ihm ausgehend werden Voxel für Voxel die Streamlines aneinander gefügt und auf diese Weise der Faserverlauf rekonstruiert (siehe Abbildung 9).

Obwohl das Streamline-Verfahren sehr erfolgreich zur Segmentierung und Visualisierung von Faserbündeln in der weißen Substanz eingesetzt wird, ist es genau wie jedes andere Traktographie-Verfahren fehleranfällig (Johansen-Berg, 2009). Nach Johansen-Berg (2009) gibt folgende Gründe dafür: Das Signalrauschen kann dazu führen, dass die Hauptdiffusionsrichtung nur schwer zu bestimmen ist. Das Diffusions-Tensor-Modell ist wie jedes Modell nur eine Vereinfachung der Messdaten und kann nicht alle anatomischen Bedingungen der weißen Substanz berücksichtigen, z. B. werden Faserkreuzungen innerhalb eines Voxels nicht ausreichend beachtet. Schließlich können bei der Traktographie selber Fehler auftreten, wenn die falsche Hauptdiffusionsrichtung bestimmt wurde und sich dadurch der Faserverlauf ändert. Falls die Unsicherheit der Rekonstruktion des Faserverlaufs zu groß wird, kommt es zum Abbruch der Traktographie. Das Maß der Unsicherheit wird bestimmt durch die fraktionelle Anisotropie (FA) und anhand des Grenzwertes für die Faserkrümmung. Voxel mit einer niedrigen FA besitzen eine höhere Unsicherheit in ihrer Hauptdiffusionsrichtung als Voxel mit einer hohen FA. Jedoch steigt die Fehlerwahrscheinlichkeit mit dem Übertritt in den nächsten Voxel an. Um dies zu verhindern wird für die Traktographie ein minimaler Grenzwert für die FA festgelegt. Dieser muss der mindestens erreicht sein muss, damit der Algorithmus von einem Voxel in den nächsten Voxel übertritt. Der Grenzwert für die Faserkrümmung sorgt dafür, dass Traktographie abgebrochen wird, wenn die Biegung einer Faser zu stark ist. Dies lässt sich mit der Anatomie der Faserbahnen erklären. So ist es von Natur aus unwahrscheinlich, dass ein Faserbündel in seinem Verlauf einen Knick besitzt, dessen Krümmungsradius dem eines Voxels entspricht (Johansen-Berg, 2009). Überschreitet der

Krümmungswinkel der Faser einen bestimmten Grenzwert, dann liegt die Ursache eher in einer fehlerhaften Messung als in einer tatsächlich starken Krümmung des Faserverlaufs. Deshalb wird in diesem Fall die streamline Traktographie abgebrochen.

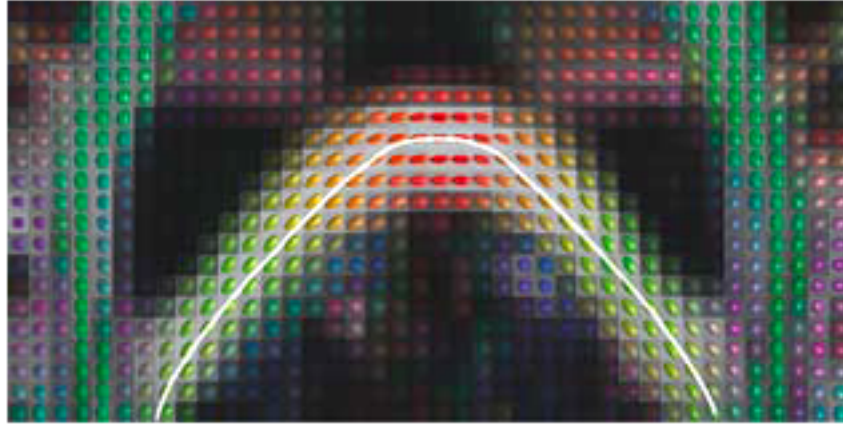


Abbildung 9: Modell zur Veranschaulichung der streamline Traktographie. Die Streamline folgt der Hauptrichtung des Diffusionstensors. (Bildquelle: Johansen-Berg, 2009)

Probabilistische Traktographie

Die **probabilistische Traktographie** unterscheidet sich von der streamline Traktographie dahingehend, dass es nicht einfachen zum Abbruch der Traktographie kommt, sobald die Unsicherheit ein bestimmtes Maß erreicht hat (Johansen-Berg, 2009). Stattdessen wird diese Unsicherheit vermerkt. Der Vorteil liegt darin, dass der Algorithmus seinen Weg durch Regionen mit einer hohen Unsicherheit findet und so auch dahinterliegende Regionen durchlaufen kann. Dabei wird berücksichtigt, dass Aussagen über den Faserverlauf von dahinterliegenden Regionen eine Unsicherheit besitzen. Diese wird mathematisch anhand der „Orientierungs-Dichte-Funktion“ (ODF) berechnet, welche die Wahrscheinlichkeit der Faserrichtung beschreibt (Mori, 2007). Ausgehend von einer beliebigen Startregion erhält man mit der probabilistischen Traktographie die Wahrscheinlichkeiten, mit denen verschiedene Zielregionen erreicht werden. Abbruchkriterien sind nicht nötig, denn sobald der Algorithmus auf einen Voxel mit starkem Signalrauschen trifft, wird die Faserrichtung geändert. Durch den weiteren falschen Faserverlauf steigt schnell die Unsicherheit und damit sinkt die Wahrscheinlichkeit, dass dieser rekonstruierte Verlauf dem tatsächlichen Faserverlauf entspricht. Das Ergebnis der probabilistischen Traktographie ist auf diese Weise aussagekräftiger als das der streamline Traktographie. Die probabilistische Traktographie

wurde schon mehrfach erfolgreich zur Rekonstruktion von Faserbahnen in der weißen Substanz von verschiedenen Hirnregionen angewandt (Stieltjes et al., 2001, Catani et al., 2002, Koch et al., 2002, Catani et al., 2003, Lehericy et al., 2004, Anwender et al., 2007).

2.1.5. Parzellierungsmethoden

Unter dem Begriff **Kortex-Parzellierung** versteht man die systematische Unterteilung der Großhirnrinde in einzelne Regionen anhand von wissenschaftlich messbaren Eigenschaften (Johansen-Berg, 2009). Das Ziel besteht darin, den Kortex in funktionell eigenständige Hirnareale zu untergliedern. Dabei geht man davon aus, dass Hirnregionen, die sich in messbaren Eigenschaften unterscheiden, auch in ihrer Funktion unterschiedlich sind. Wenn sich diese bestimmte Eigenschaft innerhalb der Großhirnrinde verändert, kann man funktionell unterschiedliche Hirnregionen voneinander abgrenzen und deren Grenzen definieren (Johansen-Berg, 2009). Für eine solche Parzellierung können verschiedene Eigenschaften des Gehirns verwendet werden, wie zum Beispiel die Zytoarchitektur, die Myeloarchitektur oder die Rezeptorverteilung auf Nervenzellen.

Brodmann untersuchte Anfang des 20. Jahrhunderts die Zyto- und Myeloarchitektur des Kortex. Er führte histologische Analysen an Hirnschnitten durch, die er mit einer von Franz Nissl (1894) entwickelten Methode angefärbt hatte. Er fand heraus, dass es Unterschiede in der Morphologie der Nervenzellen gibt und dass die einzelnen Schichten aus Nervenzellen in der Großhirnrinde unterschiedlich dick sind. Anhand dieser Beobachtung unterteilte er die Großhirnrinde in 52 Felder, die Brodmann-Areale (BA). Man vermutete, dass durch diese Unterschiede jede Region eine bestimmte Funktion besitzt. Weitere Forschungen haben aber gezeigt, dass dies nur für manche Areale gilt: Beispielsweise für die Brodmann-Areale BA 44 und BA 45, deren Funktion unter anderem die motorische Sprachbildung ist und die deshalb heute als Broca-Zentrum (Broca, 1861) bezeichnet werden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das Merkmal der Zytoarchitektur zur Parzellierung des Kortex geeignet ist. Aber es gibt bisher keinen Beweis, dass eine zytoarchitektonisch identifizierte Grenze auch immer zwei Funktionseinheiten voneinander trennt. Jedoch ist die Schichtung der Zellen spezifisch für bestimmte Hirnareale: Im primären Motorkortex ist die Schicht fünf mit ihren Betzschen Riesenzellen (Betz, 1874) besonders stark entwickelt. Eine sehr ausgeprägte Schicht vier ist hingegen typisch für den visuellen Kortex, weil dort die eingehenden Fasern ankommen (Johansen-Berg, 2009).

Alle diese Eigenschaften können jedoch nur mit invasiven Methoden untersucht werden und sind daher nicht am lebenden Menschen durchführbar. Für eine in-vivo Parzellierung muss deshalb eine nicht-invasive Methode gefunden werden, mit der sich eine funktionell bedeutsame Eigenschaft des Gehirns untersuchen lässt.

Eine Methode, die diese Anforderungen erfüllt, ist die **konnektivitätsbasierte Kortex-Parzellierung** (Johansen-Berg, 2009). Mit ihr werden die Faserverbindungen zwischen funktionell zusammengehörigen Nervenzellen analysiert und zur Parzellierung verwendet. Nach Johansen-Berg (2009) basiert sie auf folgendem Prinzip: Die Architektur des menschlichen Gehirns ist auf eine möglichst effiziente Funktionsweise ausgelegt. Daraus ergibt sich, dass nicht alle Neuronen miteinander verbunden sein können. Die grundlegende Arbeitsweise der Neuronen im Gehirn basiert darauf, dass eine Nervenzelle nur die Informationen verarbeiten kann, die sie zuvor durch ihre Afferenzen von anderen Neuronen erhalten hat. Auf der anderen Seite kann das Neuron nur dann mit anderen Nervenzellen kommunizieren, wenn es Efferenzen zu ihnen besitzt. Als Konsequenz ergibt sich die Annahme, dass Neuronen mit gleichen Funktionen miteinander verbunden sind und vergleichbare Faserverbindungen zu anderen Arealen aufweisen. Folglich lassen sich Neuronen mit ähnlichen Faserverbindungen (Konnektivitäten) zu einer Region zusammenfassen. Diese kann gegen eine benachbarte Region abgegrenzt werden, weil diese aus Neuronen mit anderer Konnektivität besteht.

Für die Durchführung einer konnektivitätsbasierten Parzellierung muss man vorher die neuronalen Verbindungen im zentralen Nervensystem systematisch analysieren. Die **Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI)** ist, wie in Kapitel 2.1.3 beschrieben, die einzige Methode zur Untersuchung von Faserbahnen in der weißen Substanz, die nicht invasiv ist und am lebenden menschlichen Gehirn eingesetzt werden kann.

Die Methode der konnektivitätsbasierten Parzellierung anhand von DTI-Daten wurde schon mehrfach erfolgreich für verschiedene Hirnregionen durchgeführt, z. B. konnte der mediale Frontalkortex in SMA und Pre-SMA (Johansen-Berg et al., 2004) parzelliert werden, das Broca-Areal in BA 44/45 und das frontale Operculum (Anwander et al., 2007), der laterale prämotorische Kortex in PMv und PMd (Tomassini et al., 2007, Schubotz et al., 2010), sowie das Cingulum in neun Subregionen (Beckmann et al., 2009).

2.2. Datenerfassung

Es wurden diffusionsgewichtete MR-Bilder von 20 rechtshändigen gesunden Probanden aufgenommen. Davon waren 10 weiblich und 10 männlich. Das Durchschnittsalter betrug 25,5 Jahre. Nach Aufklärung wurde von allen Probanden eine schriftliche Einwilligung abgegeben. Keiner der Teilnehmer hatte in der Vergangenheit eine neurologische, psychiatrische oder andere schwere Erkrankung und keiner nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Die Zustimmung für die Versuche wurde von der Ethikkommission der Universität Leipzig eingeholt.

Die Aufnahme der Daten erfolgte am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften in Leipzig an einem Siemens 3-T Trio Scanner (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Die Stärke des statischen Magnetfeldes \vec{B}_0 betrug drei Tesla. Die maximale Gradientenstärke war 40 mT/m. Die Diffusionsdaten wurden mit Hilfe von Spin-Echo-Planar-Bildgebung aufgezeichnet: Der Zeitabstand zwischen den Aufnahmen betrug 12 s, die Echozeit 100 ms. Es wurden 72 axiale Schichten gemessen mit einer Auflösung von 1,7 x 1,7 x 1,7 mm. Die Diffusionswichtung erfasste man in 60 verschiedene Richtungen bei einer Diffusionswichtung von 1000 s/mm². Die Scanzeit betrug 45 Minuten. Zusätzlich zu den diffusionsgewichteten wurden auch sieben nicht-diffusionsgewichtete hochauflösende T1-gewichtete Bilder und T2-gewichtete Bilder aufgezeichnet. Die Auflösung der 3-dimensionalen T1- und T2-gewichteten Bilder betrug 1,0 x 1,0 x 1,0 mm.

2.3. Datenverarbeitung

Im Rahmen der Datenverarbeitung änderte man die Orientierung der T1-gewichteten Bilder, sodass vordere Kommissur (CA) und hintere Kommissur (CP) in einer horizontalen Ebene lagen und die sagittale Ebene sich in der Mitte des Bildvolumens befand. Anschließend wurden die T2-gewichteten Bilder auf die neu orientierten T1-gewichteten Bildern koregistriert. Damit ergänzen sich deren Informationen gegenseitig, analog dem „mutual information scheme“ (Studholme et al., 1997). Die diffusionsgewichteten Bilder wurden bewegungskorrigiert und linear auf das T2-gewichtete Bild registriert. Dann berechnete man für jedes Voxel den Diffusionstensor (Basser et al., 1994). Die fraktionelle Anisotropie des Tensors wurde für jedes Voxel bestimmt (siehe Formel 3) und ein mehrschichtiges FA-Bild erstellt (Basser and Pierpaoli, 1996). Aus den T1-gewichteten Bildern wurde mit Hilfe der Software

Freesurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging) die Gehirnoberfläche berechnet (Dale et al., 1999).

2.4. Parzellierung des IPC

Für die Parzellierung des inferioren parietalen Kortex (IPC) ergaben sich folgende Schritte: Zunächst wurde die Analyseregion auf der pialen Hirnoberfläche definiert. Anschließend fand die Bestimmung der Startvoxel an der Grenzfläche zwischen grauer und weißer Substanz statt. Darauf folgten die probabilistische Traktographie und das Clustering von ähnlichen Traktogrammen. Aus den Ergebnissen des Clusterings wurde eine Gruppenkarte von allen Probanden erstellt. Abschließend wurde die Verbindungsstärke der IPC-Subareale zu anderen kortikalen Regionen bestimmt und die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

2.4.1. Definition der Analyseregion

Das Gehirnareal, welches parzelliert werden soll, bezeichnet man als Analyseregion (ROI, von engl. region-of-interest). Dabei handelt es sich um den inferioren parietalen Kortex (IPC). Um die ROI zuverlässig im Gehirn eines jeden Probanden identifizieren zu können, wurde die Anatomie des IPC und die Variabilität der Sulci und Gyri studiert (Ono, 1990). Folgende anatomische Grenzen des IPC ließen sich definieren: die laterale Lippe des intraparietalen Sulcus, die kaudale Lippe des postzentralen Sulcus, die kaudale Lippe der Sylvischen Fissur und die kaudale Schulter des Gyrus angularis (siehe Abbildung 10). Die Identifizierung der ROI erfolgte in beiden Hemisphären von allen 20 Probanden anhand der T1-gewichteten MR-Bilder. Dann wurde die ROI interaktiv auf der gerenderten 3-dimensionalen pialen Hirnoberfläche mit der Software Freesurfer definiert. Dadurch erhielt man Punkte auf der triangulierten Oberfläche der ROI im Freesurfer internen Koordinatensystem (siehe Abbildung 11).

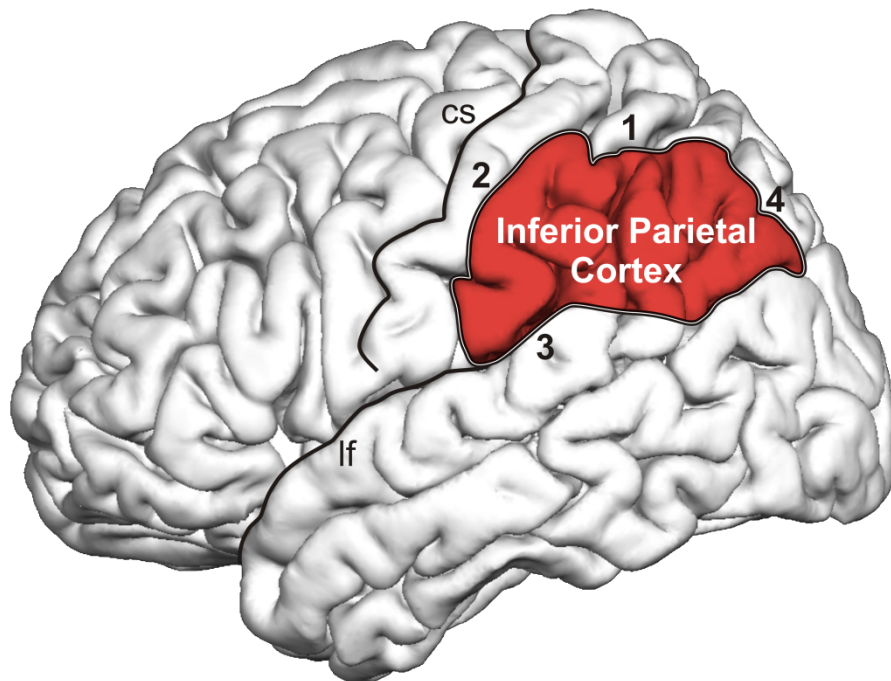


Abbildung 10: Analyse der Gyri und Sulci auf der pialen Hirnoberfläche und Definition des IPC als ROI mit Freesurfer. Anatomische Begrenzung der ROI: (1) Intraparietaler Sulcus - laterale Lippe, (2) Postzentraler Sulcus - kaudale Lippe, (3) Sylvische Fissur - dorsale Lippe, (4) Gyrus angularis - kaudale Schulter

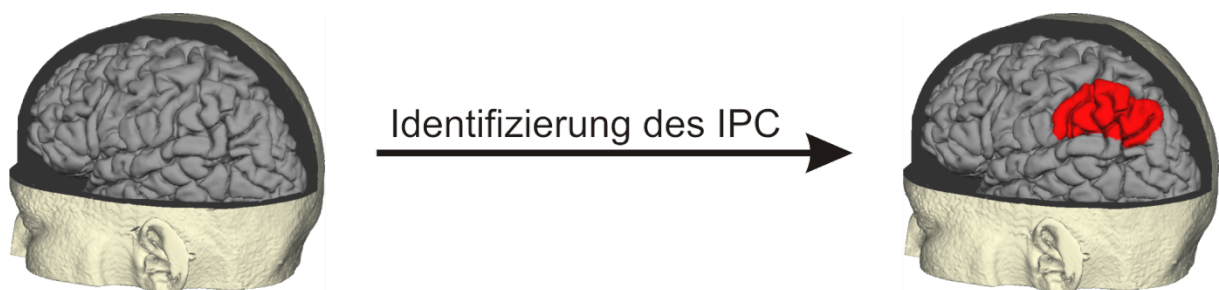


Abbildung 11: Identifizierung des IPC am individuellen Gehirn aller 20 Probanden und Labeling als ROI.

2.4.2. Bestimmung der Startvoxel

Zur Durchführung der Traktographie mussten die Startvoxel innerhalb der ROI bestimmt werden. Diese liegen an der Grenzfläche zwischen der weißen und grauen Substanz, am sogenannten Gray-White-Matter-Interface (GWM-Interface). Die Punkte der triangulierten Oberfläche der ROI wurden mit dem Programm Matlab in das Voxel-Koordinatensystem umgerechnet. Mit diesen konnte man in den T1-Bildern der Probanden die Voxel an der pialen Oberfläche der ROI markieren. Dadurch entstand eine Projektion der ROI auf die piale

Oberfläche. Zusätzlich wurden nun in den T1-Bildern alle Voxel am GWM-Interface bestimmt. Die Koordinaten für diese Voxel erhielt man aus den entsprechenden DTI-Bildern durch Festlegung des FA-Grenzwertes 0,15. Da die FA im Kortex geringer ist als in der weißen Substanz, lässt sich dadurch eine robuste Grenze im diffusionsgewichteten Bild bestimmen. Die Startvoxel am GWM-Interface wurden mit der Software Anatomist (Riviere and Cointepas, Neurospin Institut) interaktiv definiert. Dies reduzierte zusätzlich die Verzerrung der Diffusionsbilder. Vor Durchführung der Traktographie in der weißen Substanz fand eine manuelle Validierung der Startvoxel in jeder Hemisphäre von allen Probanden statt. Einerseits durften keine Startvoxel außerhalb der ROI liegen, andererseits mussten alle Voxel innerhalb der ROI als Startvoxel definiert sein. Abbildung 12 zeigt alle Einzelschritte für die Bestimmung der Startvoxel.

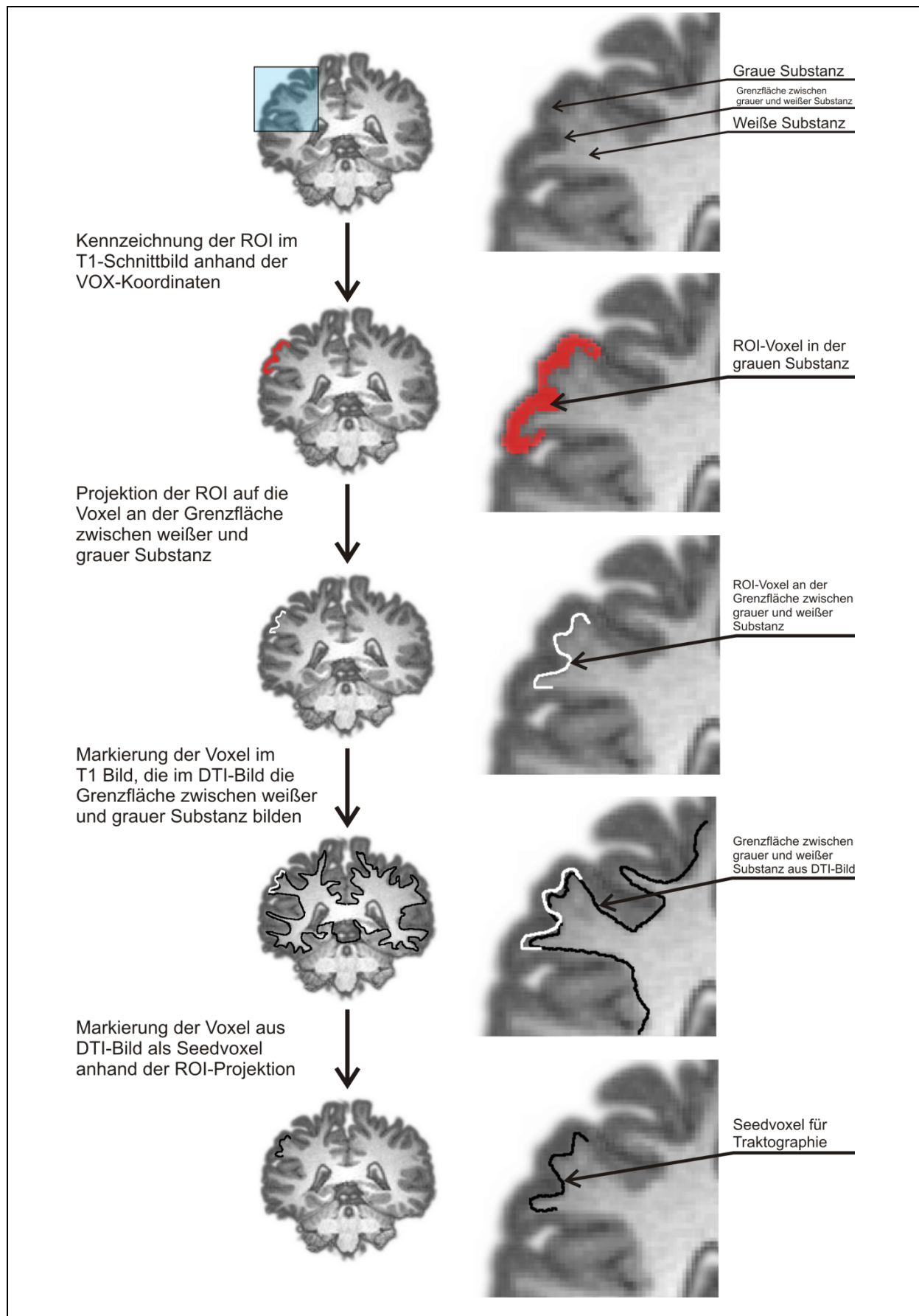


Abbildung 12: Einzelschritte für die Bestimmung der Startvoxel (Seedvoxel).

2.4.3. Probabilistische Traktographie

Die in Kapitel 2.1. vorgestellte probabilistische Traktographie wurde für jedes Startvoxel am GWM-Interface durchgeführt. Dabei wurde die gesamte weiße Substanz durchlaufen. Die Auflösung für einen Voxel betrug $1,0 \times 1,0 \times 1,0 \text{ mm}^3$. Die Arbeitsweise des Algorithmus entspricht der Monte-Carlo-Methode im 3-dimensionalen Volumen. Dieser simuliert das Modell von einem sich zufällig bewegenden Teilchen: Dieses Teilchen startet in einem Startvoxel und bewegt sich zufallsartig schrittweise weiter von Voxel zu Voxel (Anwander et al., 2007). Es gibt im 3-dimensionalen Volumen immer 26 Nachbarvoxel, in die es sich bewegen kann. Die Wahrscheinlichkeit, mit der sich das Teilchen von einem Voxel in ein bestimmtes Nachbarvoxel bewegt, errechnet sich aus den Diffusionskonstanten der beiden Voxel (Mori, 2007). Die Berechnung erfolgt anhand folgender Gleichung:

$$P(A \rightarrow B) = (d_{A \rightarrow B,A} \cdot d_{A \rightarrow B,B})^\alpha$$

Formel 4



Abbildung 13: Schematische Darstellung von einem Teilchen in Voxel A und einem Teilchen in Voxel B. Anhand der eingezeichneten Diffusionskonstanten lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, mit der sich ein Teilchen in Voxel A auf das Teilchen in Voxel B bewegt.

$P(A \rightarrow B)$ stellt die Wahrscheinlichkeit für die Bewegung des Teilchens von Voxel A nach Voxel B dar (siehe Formel 4 und Abbildung 13) und ergibt sich wie folgt: Die Diffusionskonstante in Voxel A mit Richtung von Voxel A nach Voxel B ($d_{A \rightarrow B,A}$) und die Diffusionskonstanten in Voxel B mit Richtung von Voxel A nach Voxel B ($d_{A \rightarrow B,B}$) werden miteinander multipliziert. Die Diffusionskonstanten ergeben sich aus den Diffusionstensoren. Diese wurden zuvor, wie in der Datenverarbeitung beschrieben, für jedes Voxel in der weißen Substanz anhand der diffusionsgewichteten Bilder berechnet. Das Produkt der Diffusionskonstanten potenziert man mit dem Exponenten $\alpha = 7$ (Anwander et al., 2007). Auf diese Weise wird erreicht, dass sich die Übertrittswahrscheinlichkeit mehr der Hauptfaserrichtung anpasst und der Einfluss der Querdiffusion reduziert wird. Der Wert wurde experimentell

ermittelt, sodass die Bewegungen der meisten Teilchen entlang der tatsächlichen Richtung der Hauptfaserbahn erfolgen.

Die so berechneten Übertrittswahrscheinlichkeiten des Teilchens von Voxel A zu den benachbarten Voxeln ergeben sich aus dem lokalen Diffusionsprofil von Voxel A. Sie sind höher für die Nachbarvoxel entlang der Diffusionsrichtung und niedriger für diejenigen senkrecht zu ihr. Da die Diffusionsrichtung dem Faserverlauf entspricht, wird sich das Teilchen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit entlang der Faserrichtung bewegen als senkrecht zu ihr. Die Bewegung dieses Teilchens wird abgebrochen, sobald es die weiße Substanz verlässt. Als Zielvoxel (Targetvoxel) wird das Voxel bezeichnet, in dem das Teilchen seinen Lauf durch die weiße Substanz beendet.

Wird dieses Experiment oft genug durchgeführt und zählt man dabei, wie häufig ein Teilchen, das in einem Startvoxel startet, durch einen Voxel der weißen Substanz läuft, erhält man ein relatives Maß für die **Wahrscheinlichkeit einer Faserverbindung** zwischen diesen beiden Voxeln.

Dementsprechend wurden von jedem Startvoxel ausgehend insgesamt 100000 Teilchen getestet. Zur Unterdrückung zufälliger Verbindungen berücksichtigten wir nur Faserverbindungen, die von mindestens 100 Teilchen durchlaufen wurden. Zur weiteren Verarbeitung wurde die Dynamik der Konnektivitätswerte mit einer logarithmischen Transformation reduziert und auf den Wertebereich <1 abgebildet. Dabei entspricht $1 = 100000$ Teilchen, $0,8 = 10000$ Teilchen, $0,6 = 1000$ Teilchen, $0,4 = 100$ Teilchen, $0,2 = 10$ Teilchen und 0 keinem Teilchen.

Durch die probabilistische Traktographie erhält man alle **Konnektivitäten** von jedem Startvoxel innerhalb der ROI und deren Wahrscheinlichkeiten. Die gesamten Konnektivitäten eines einzelnen Startvoxel ergeben zusammen ein spezifisches Konnektivitätsmuster. Dieses kann 3-dimensional als sogenanntes **Traktogramm** dargestellt werden.

2.4.4. Clustering

Das Prinzip des Clusterings basiert darauf, dass Startvoxel mit ähnlichen Traktogrammen zu Gruppen zusammengefasst werden (siehe Abbildung 14). Diese bezeichnet man als Cluster. Dabei vergleicht man immer die Traktogramme von zwei Startvoxel miteinander. Die Ähnlichkeit von zwei Traktogrammen gibt der berechnete **Korrelationswert** an. Im Allgemeinen

gibt eine Korrelation den Zusammenhang zwischen zwei Variablen wieder und kann durch einen Korrelationswert beschrieben werden. Beim Vergleich der Traktogramme ist der Korrelationswert ein Maß dafür, wie stark die Traktogramme miteinander übereinstimmen bzw. sich voneinander unterscheiden. Anschließend wurde aus den Korrelationswerten aller Traktogramme eine **Korrelationsmatrix** erstellt. In dieser Matrix kann jedem Traktogramm eine Spalte und eine Zeile zugewiesen werden. Dadurch lassen sich die einzelnen Traktogramme miteinander vergleichen. Für ein besseres Verständnis haben die Korrelationswerte in der Matrix eine Farbkodierung, sodass Ähnlichkeiten zwischen den Traktogrammen leichter erkennbar sind. Startvoxel mit ähnlichen Traktogrammen sind rot kodiert und Voxel, deren Traktogramme sich stark unterscheiden, sind blau kodiert. Dadurch lassen sich Voxel mit ähnlichen Faserverbindungen zu einer Gruppe zusammenfassen.

Die Spalten der Korrelationsmatrix wurden so angeordnet, dass die Traktogramme, die sich ähnlich sind, nebeneinander stehen. Gruppen von Voxeln mit sehr ähnlichen Traktogrammen konnten auf diese Weise schon visuell identifiziert werden. Sie werden als Cluster bezeichnet. Das Gruppieren von Voxeln mit ähnlichen Traktogrammen nennt man Clustering. Neben der visuellen Einteilung wurde in dieser Studie eine automatische Clustering-Methode verwendet. Dies erfolgte durch einen Algorithmus, der nach dem „Gaussian Mixture Model“ (McLachlan and Basford, 1988) arbeitet. Die Umordnung der Korrelationsmatrix ist mit dieser Methode nicht notwendig.

Der Algorithmus erfordert, dass man vor Durchführung des Clusterings die Anzahl der Cluster angibt. Bis heute gibt es noch keine Methode, welche unabhängig vom Betrachter die Anzahl der Cluster bestimmen kann (Johansen-Berg, 2009). So wurde das Clustering für eine Unterteilung in zwei bis sieben Gruppen durchgeführt. Die Festlegung der Clusteranzahl erfolgte hypothesenfrei und diente der explorativen Untersuchung des IPC. Anschließend prüfte man die Ergebnisse auf Konsistenz über alle Probanden. Darunter versteht man, dass die gefundenen Areale in Anordnung, Form und Größe bei allen Probanden vergleichbar sein müssen.

Jeder Cluster entspricht dann einer eigenständigen Region auf dem Cortex, die durch ihr individuelles Konnektivitätsmuster charakterisiert ist. Die Parzellierungsergebnisse für jeden Probanden und jede Hemisphäre wurden auf die 3-dimensionalen Hirnoberflächen übertragen und erneut auf ihre Konsistenz bezüglich Anordnung, Form und Größe überprüft.

Parzellierungen anhand der Konnektivitäten wurden schon für andere Kortexregionen durchgeführt (Johansen-Berg et al., 2004, Anwander et al., 2007, Tomassini et al., 2007, Beckmann et al., 2009, Schubotz et al., 2010). Analog zu dieser Studie wurden ebenfalls Konnektivitätsprofile mittels DW-MRT und Traktographie erstellt, in einer Korrelationsmatrix miteinander verglichen und ein Clustering durchgeführt. Die Autoren konnten mit dieser Methode die jeweilige Kortexregion in eindeutig abgrenzbare Cluster parzellieren.

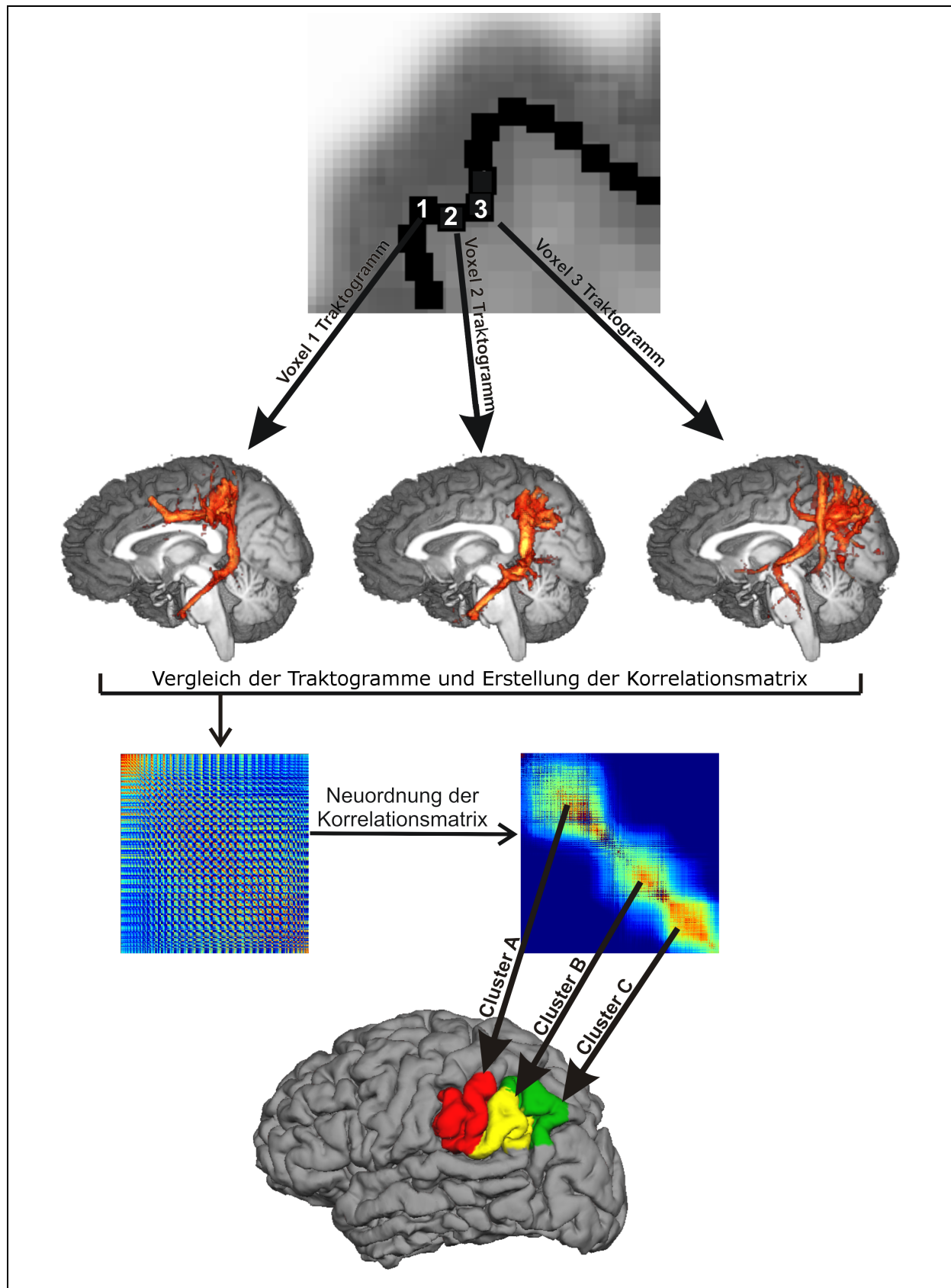


Abbildung 14: Darstellung der konnektivitätsbasierten Parzellierung. Einzelschritte: Definition der ROI, Bestimmung der Startvoxel, Durchführung der probabilistischen Traktographie, Vergleich der Traktogramme in einer Korrelationsmatrix, Neuordnung der Korrelationsmatrix, Durchführung des Clusterings.

2.4.5. Populationskarte

Die Ergebnisse der Parzellierung aller Probanden wurden für jede Hemisphäre in einer sogenannten Populationskarte zusammengefasst. Diese dient zur Veranschaulichung der Lage, Größe und Ausbreitung der Cluster über die gesamte Gruppe der Probanden. So können allgemeine Aussagen für eine Population gemacht werden. Zur Erstellung der Populationskarte berechnet man für jedes Voxel die Wahrscheinlichkeit, mit der es einem bestimmten Cluster angehört, d.h. wie häufig ein bestimmtes Voxel über alle Probanden hinweg einer bestimmten Subregion zugeordnet werden kann.

Dazu wurden von allen Subregionen, in beiden Hemisphären von jedem Probanden, die dazugehörigen Voxel analysiert und deren Koordinaten bestimmt. Anhand der Voxelkoordinaten wurde das Ergebnis der Parzellierung von jedem Probanden auf ein Referenzhirn projiziert. Als Referenzhirn wählte man das Gehirn vom Montreal Neurological Institute, das sogenannte MNI-Gehirn (Collins et al., 1994, Holmes et al., 1998). Dazu wurden die Ergebnisse aus der Parzellierung auf die Schnittbilder des T1-gewichteten MNI-Gehirns registriert. Anschließend untersuchte man, wie stark sich die Subregionen von allen Probanden überlagern. Zu diesem Zweck mussten die Voxel am GWM-Interface um 3 mm dilatiert werden. Die Addition der sich überlagernden Voxel ergab die Wahrscheinlichkeit, mit der ein bestimmter Voxel einem Cluster des IPC zugeordnet werden kann.

Diese Wahrscheinlichkeiten wurden auf der 3-dimensionalen Hirnoberfläche des MNI-Gehirns als farbkodierte Populationskarte dargestellt. Für die Visualisierung wurde eine Farbpalette verwendet. Jedem Voxel wird eine Farbe zugewiesen, die angibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit der Voxel einem bestimmten Clustern zuzuordnen ist. Das Farbspektrum reicht von rot bis gelb. Dabei entspricht rot der maximalen Wahrscheinlichkeit und bedeutet, dass ein Voxel mindestens bei 85% der Probanden demselben Cluster zugeordnet werden konnte (≥ 17 Probanden). Gelb gefärbte Voxel gehören nur bei mindestens 25% aller Probanden diesem Cluster an (≥ 5 Probanden).

2.4.6. Statistische Auswertung der Parzellierungsergebnisse

Es wurden die Schwerpunkte und die Größen der einzelnen Cluster ermittelt. Dazu bestimmte man von jedem Voxel eines Clusters die Talairach-Koordinaten. Um den **Schwerpunkt** zu berechnen, wurden die Mittelwerte der x-, y-, z-Koordinaten von jedem Cluster, in jeder Hemisphäre und in jedem Probanden ermittelt. Diese x-, y-, z-Koordinaten der Schwerpunk-

te transformierte man in das Talairach-Koordinatensystem mit der Software Matlab. Dabei wurde gemäß der Definition von Talairach (Talairach, 1988) die CA-CP-Linie auf das MNI-Gehirn projiziert und der Ursprung (0/0/0) auf CA gesetzt. Anschließend berechnete man die Mittelwerte der Talairach-Koordinaten über alle Probanden, sowie deren Standardabweichung. Zur Veranschaulichung stellte man diese mittels der Software Freesurfer auf der 3-dimensionalen Hirnoberfläche eines Referenzprobanden dar.

Die **Größe** der einzelnen Cluster wurde in jeder Hemisphäre für alle Versuchspersonen bestimmt. Diese ergibt sich aus der Anzahl der Voxel, aus denen sich die Cluster zusammensetzen. Daraus wurden die Mittelwerte der Clustergrößen über alle Probanden berechnet und grafisch dargestellt.

2.5. Analyse der Konnektivitäten des IPC

2.5.1. Berechnung der Konnektivitäten

Durch die Parzellierung wurde eine bestimmte Anzahl an Clustern innerhalb des IPC identifiziert. Nun erfolgte die Untersuchung der neuronalen Verbindungen dieser Cluster. Man analysierte, mit welchen Hirnregionen die einzelnen Cluster innerhalb des Neokortex verbunden sind und wie sich die Cluster in ihren Konnektivitäten voneinander unterscheiden.

Dazu mussten vorab Zielareale (Targets) definiert werden. Diese wurden zunächst manuell exploriert durch Analyse der Traktogramme von jedem Cluster in allen Probanden und jeder Hemisphäre. Anhand dieser Erkenntnisse konnte eine quantitative Aussage über die wichtigsten Projektionsorte der Cluster getroffen werden. Es wurden folgende 10 Zielareale für die qualitative Analyse der Konnektivitäten bestimmt (siehe Abbildung 15): Gyrus frontalis inferior (IFG), Gyrus frontalis medius (MFG), Gyrus frontalis superior (SFG), Gyrus präzentralis (PrCG), Gyrus postzentralis (PoCG), superiorer Parietallappen (SPL), Gyrus temporalis superior (STG), Gyrus temporalis medius (MTG), Gyrus temporalis inferior (ITG), Okkzipitallappen (OCC). Aus den T1-Bildern der Gehirne von allen 20 Probanden berechnete man ein gemittelttes Gehirn. Auf diesem gemittelten Gehirn wurden nun die 10 Targets anhand ihrer makroanatomischen Landmarken identifiziert und mittels Freesurfer (Software, Martinos Center for Biomedical Imaging) interaktiv eingezeichnet. Dadurch bekam man von jedem Target eine Maske.

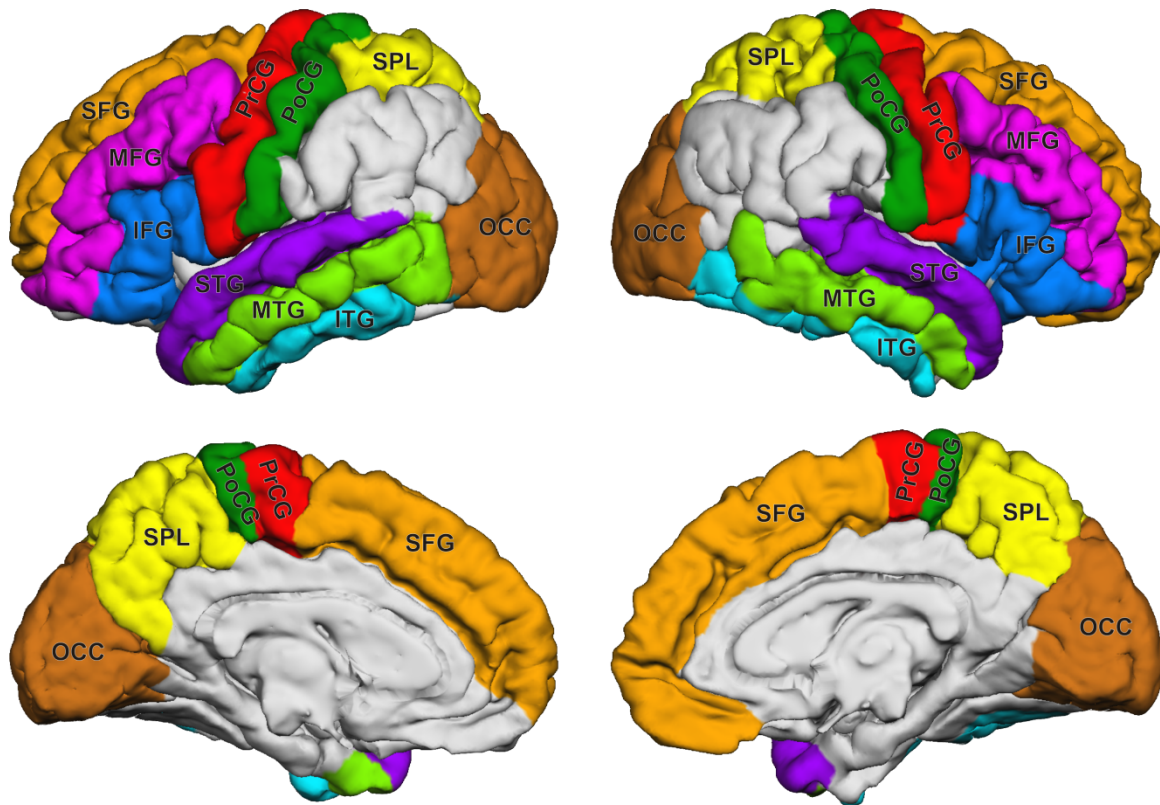


Abbildung 15: Definition der 10 Targetregionen auf der linken (links) und rechten (rechts) Hemisphäre. Laterale (oben) und mediale Ansicht (unten) der Targets. Erstellt mit Freesurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging). Abkürzungen siehe Text.

Diese 10 Masken wurden in das 3-dimensionale Volumen projiziert und nicht-linear auf das individuelle Gehirn eines jeden Probanden registriert. Die korrekte anatomische Lage der Targets wurde nochmals in allen Probanden und in jeder Hemisphäre manuell überprüft. Die Voxel an der Grenzfläche zwischen grauer und weißer Substanz definierte man als Zielvoxel (Targetvoxel). Als Startvoxel wurden die Voxel der zuvor identifizierten Cluster benutzt.

Bei der Berechnung der Konnektivitäten ergibt sich das Problem, dass es in jedem Voxel der weißen Substanz unendlich viele Richtungsmöglichkeiten gibt, die alle eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit haben. Möchte man nun untersuchen, mit welchen Targetregionen die Cluster verbunden sind und wie stark diese Verbindung ist, so muss man jeden möglichen Faserverlauf in Betracht ziehen und dessen Wahrscheinlichkeit berücksichtigen. Anstatt jeden möglichen Weg und jede Wahrscheinlichkeit zu berechnen, ist es einfacher, ein Abtastverfahren durchzuführen. Das Verfahren basiert darauf, dass man 100000 Fasern in jeder Seedregion startet. Diese laufen dann zu den Zielregionen entsprechend den Wahr-

scheinlichkeiten der Richtungen in jedem Voxel. Anschließend zählt man die Fasern, die in den Targetvoxeln der Zielregionen angekommen sind. Deren Anzahl ist ein Maß für die Stärke der Verbindung zwischen Seed- und Targetregion. Durch diese Berechnung erhält man den sogenannten **Konnektivitätswert**. Er gibt die absolute Zahl an berechneten Verbindungen an, mit der Cluster und Targetregion verbunden sind. Durch die Analyse der Konnektivitätswerte lässt sich nicht nur feststellen, wie stark jeder Cluster mit jedem Target verbunden ist, sondern auch wie sich die Cluster untereinander in ihren Faserverbindungen unterscheiden.

2.5.2. Statistische Auswertung der Konnektivitäten

Die Konnektivitätswerte wurden von allen Probanden getrennt nach Zielregion und Hemisphäre gemittelt. Diese Mittelwerte geben die durchschnittliche Faserzahl an, mit der ein bestimmter Cluster und eine der 10 Zielregionen verbunden sind. Um die Unterschiede in den Konnektivitäten zwischen den Clustern zu verdeutlichen, wurden Säulendiagramme erstellt. Auf der X-Achse sind die Zielregionen angeordnet und auf der Y-Achse die Anzahl der berechneten Fasern in logarithmischer Skalierung. Daraus erstellte man sogenannte Fingerprints. Diese dienen zur grafischen Darstellung von Zusammenhängen zwischen Hirnregionen (Sporns et al. 2007). Sie können dabei helfen, Hirnareale zu identifizieren, die eine zentrale Rolle im neuronalen System spielen (Johansen-Berg, 2009).

Um die Validität der Parzellierungsergebnisse zu überprüfen, wurden die unterschiedlichen Konnektivitätsmuster der identifizierten Cluster auf signifikante Unterschiede geprüft. Dafür verwendete man das Statistikprogramm SPSS (Version 15). Die Kontrolle erfolgte immer getrennt nach Hemisphären und mit parameterfreien Testverfahren. Zunächst untersuchte man mit dem Friedman-Test, ob es überhaupt Unterschiede in den Verbindungen von den Clustern zu den Targets gibt. Im nächsten Schritt analysierte man ebenfalls mit dem Friedman-Test, ob es Abweichungen zwischen den gefundenen Clustern für jedes einzelne Target gibt. Schließlich wurde mit dem Wilcoxon-Test für zwei Stichproben analysiert, welche Unterschiede vorliegen, d.h. welche Cluster sich genau in Bezug auf ein Target unterscheiden. Eine Bonferroni-Korrektur (Faktor 10) der P-Werte wurde durchgeführt.

3. ERGEBNIS

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der konnektivitätsbasierten Parzellierung des IPC vorgestellt werden. Für das Verständnis der Ergebnisse wird zunächst die Definition der Analyse-region von jeder einzelnen Versuchsperson gezeigt, die anhand der individuellen Gyrierung und Sulcierung der Probanden vorgenommen wurde. Anschließend werden die Parzellierungsergebnisse präsentiert und analysiert. Auf Basis dieser Analyse soll die Frage beantwortet werden, welche Parzellierung des IPC anhand der DTI-Daten die sinnvollste ist. Nach Vorstellung der Parzellierung für den IPC wird diese auf der 3-dimensionalen Hirnoberfläche von jedem Probanden präsentiert. Im Anschluss wird die Populationskarte gezeigt, die aus diesen Parzellierungen erstellt werden konnte. Die statistische Auswertung beinhaltet Informationen über Schwerpunkte und Größe der Cluster. Im Rahmen der Analyse der Konnektivitäten werden die Faserverbindungen der Cluster zu anderen Hirnregionen erläutert. Es wird besonders auf die Unterschiede in den Verbindungen eingegangen durch die sich die Cluster voneinander unterscheiden. Die beiden Hemisphären werden ebenfalls miteinander verglichen. Dabei wird die Frage beantwortet, ob es signifikante Unterschiede in den Konnektivitäten zwischen dem IPC der linken und rechten Hemisphäre gibt und wenn sie vorhanden sind, wo genau diese liegen. Die Ergebnisse werden aus Platzgründen immer beispielhaft an typischen Probanden demonstriert. Eine Übersicht der Ergebnisse aller Probanden ist im Anhang zu finden.

3.1. Definition der Analyseregion

Die Analyseregion (ROI) wurde entsprechend den anatomischen Grenzen des IPC definiert und, wie in den Methoden beschrieben, am individuellen Probandenhirn identifiziert. Abbildung 16 zeigt die ROI auf der linken und rechten Hemisphäre als rot eingefärbtes Areal bei vier typischen Probanden (die ROIs von allen Probanden sind im Anhang zu finden, siehe Abbildung 36 und Abbildung 37). Diese Darstellung bezeichnet man als piale Hirnoberfläche. Sie gibt ein 3-dimensionales Abbild der Gyri und Sulci wieder.

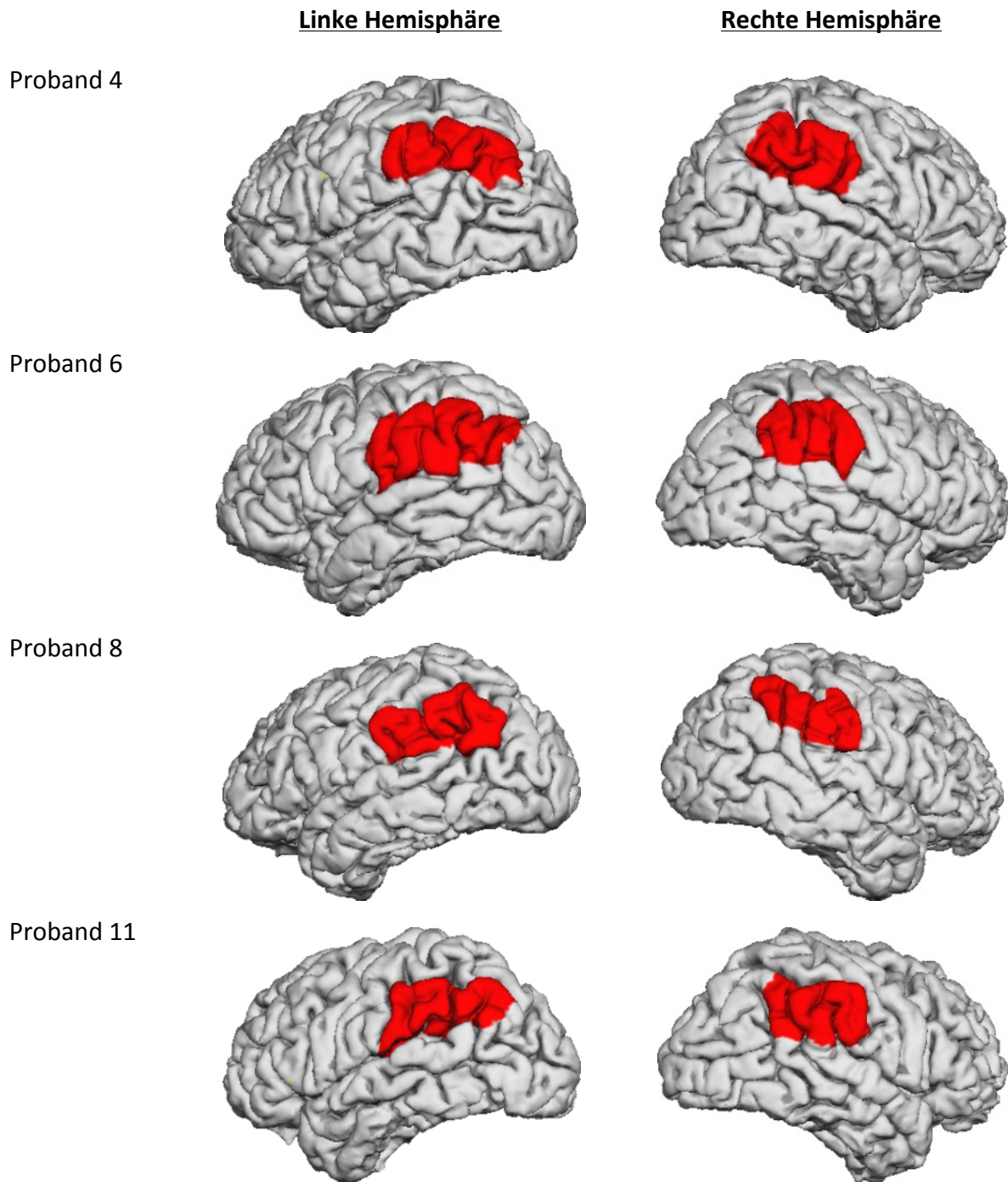


Abbildung 16: Linke und rechte Hemisphäre von vier ausgewählten Probanden mit eingezeichneter ROI (rot). Zur besseren Sichtbarkeit der ROI sind diese und alle weiteren Hirnansichten um ± 20 Grad um die Z-Achse gedreht (superior-inferior Achse).

3.2. Analyse der Parzellierung

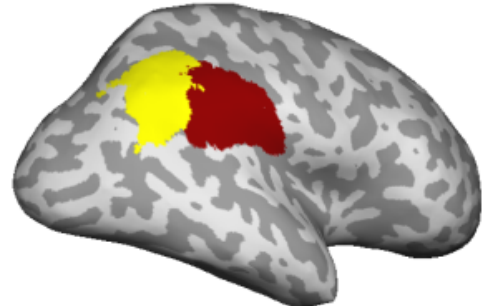
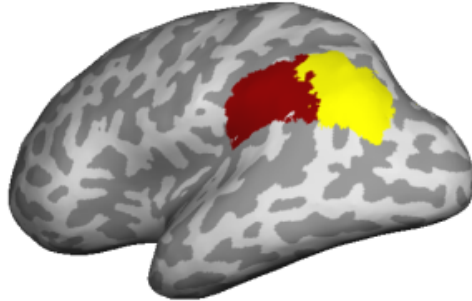
Die konnektivitätsbasierte Parzellierung des IPC wurde für zwei bis sieben Clustern durchgeführt. Das Ziel bestand darin eine anatomisch sinnvolle Parzellierung zu finden, die sich für möglichst viele der 20 Probanden reproduzieren lässt. Das Ergebnis einer Parzellierung ist immer durch die Eigenschaften der Subregionen charakterisiert, aus denen sie sich zusammensetzt. Die Analyse der Parzellierungen und ihrer Subregionen erfolgt dabei in zwei Schritten:

- Zunächst werden die Areale der einzelnen Parzellierungen von jedem Probanden auf ihre **innere Kohärenz** geprüft. Innere Kohärenz liegt vor, wenn alle Areale einer Parzellierung ein möglichst zusammenhängendes Kortexareal bilden. Eine ideale Parzellierung sollte innere Kohärenz aufweisen, denn nur dann hat sie auch anatomische Bedeutung.
- Anschließend wird die Parzellierung auf ihre **Reproduzierbarkeit** über alle 20 Versuchspersonen geprüft. Eine Aussage über mögliche Subareale des IPC kann nur dann getroffen werden, wenn möglichst viele Probanden eine ähnliche Parzellierung aufweisen. Um die Reproduzierbarkeit zu beurteilen, werden die räumliche Anordnung und die Größe der Subregionen analysiert.

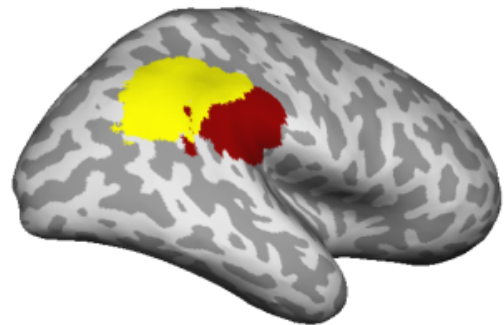
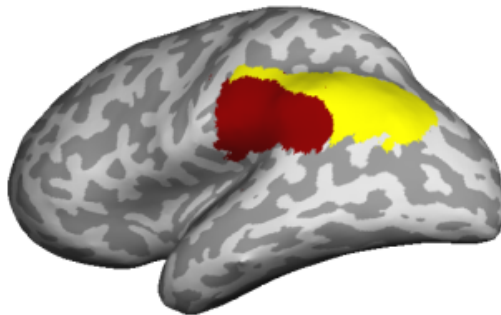
Im Folgenden werden die Parzellierungsergebnisse von allen 20 Versuchspersonen untersucht. Es sind alle Stufen des Clusterings für die linke und rechte Hemisphäre dargestellt. Die nachstehende Analyse ist eine Zusammenfassung der Parzellierungsergebnisse. Exemplarisch werden die Parzellierungen von vier typischen Probanden präsentiert. Die Parzellierungen der anderen Probanden, sowie eine detaillierte tabellarische Auswertung sind im Anhang zu finden (Tabelle 14). Bei den Abbildungen handelt es sich um eine 3-dimensionale Darstellungen des Gehirns mit einer schematischen Nachzeichnung der Sulci auf einer glatten 2-dimensionalen Oberfläche. Diese Art der Ansicht wird als „inflated“ bezeichnet, weil der Algorithmus zur Erstellung dieser Ansichten ein Aufblasen des Gehirns simuliert. Auf diese Weise werden die Sulci an der Hirnoberfläche sichtbar. Der Vorteil dieser Darstellungsweise besteht darin, dass sich die Ausbreitung der Areale auch innerhalb der Sulci nachvollziehen lässt. So lassen sich die Eigenschaften der Subregionen besser untersuchen.

Parzellierung der ROI in 2 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

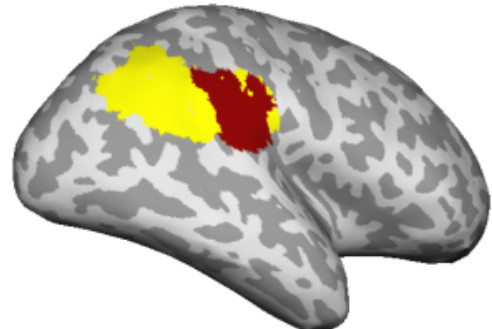
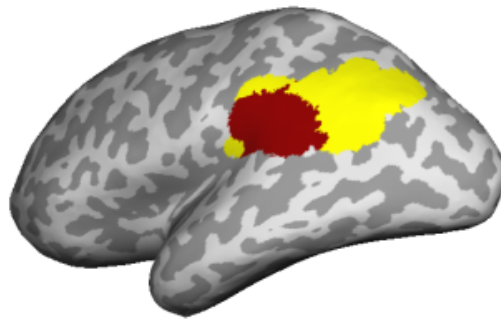
Proband 4



Proband 6



Proband 8



Proband 11

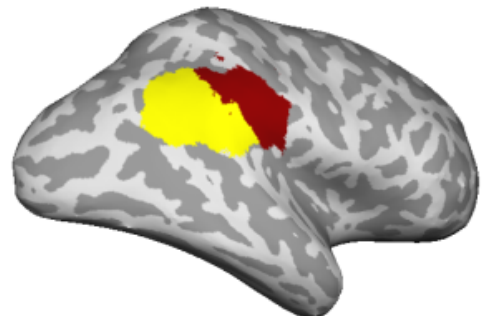
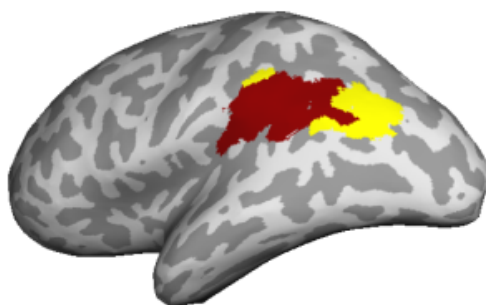


Abbildung 17: Parzellierung der ROI auf der linken und rechten Hemisphäre in 2 Areale.
(Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = gelb)

Tabelle 2: Ergebnis der Parzellierung in 2 Areale.

	2 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Ja	Ja
Innere Kohärenz	19 von 20 Parzellierungen	17 von 20 Parzellierungen
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	8	7, 8, 10
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Ja - anteriores und posteriores Areal	Ja - anteriores und posteriores Areal (außer bei 2, 9, 10, 13, 19)
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Ja	Ja
Ergebnis der Parzellierung in 2 Areale insgesamt?	Homogen	Homogen

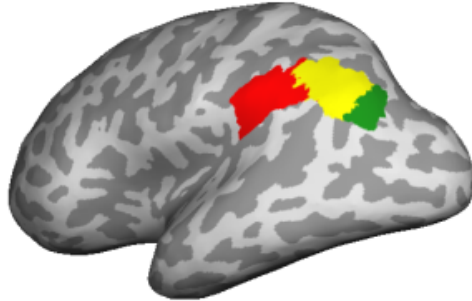
Abbildung 17 zeigt die Ergebnisse der Parzellierung in **2 Areale** exemplarisch an vier Probanden (die Ergebnisse aller Parzellierungsstufen von allen 20 Probanden sind im Anhang abgebildet, siehe Abbildung 38 bis Abbildung 49 und Tabelle 14). Die Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 2 Areale ergibt eine Anordnung in eine anteriore (dunkelrot) und posteriore (gelb) Subregion. Die Auswertung (Tabelle 8) zeigt, dass bei den Probanden 17, 18, 19 keine vollständige innere Kohärenz vorliegt. Bei diesen sind kleine Anteile des posterioren Areals in den anterioren hinein verlagert. Zur Größe ist festzustellen, dass beide Subregionen etwa ähnliche Ausmaße haben, wenn auch bei einigen Probanden das anteriore Areal geringfügig größer ist als das posteriore (Probanden 7, 13, 14) und bei anderen Probanden das posteriore Areal größer als das anteriore (Probanden 3, 5, 10, 16, 19, 20).

Auf der rechten Hemisphäre findet man ebenfalls ein anteriores (dunkelrot) und ein posteriores (gelb) Areal. Ausnahmen sind die Probanden 2, 9, 13, 19, die teilweise eine Parzellierung in eine kraniale und kaudale Subregion aufweisen. Die innere Kohärenz ist bei fast allen Probanden vorhanden, außer bei Proband 9. Die Größenverhältnisse sind ähnlich denen auf der linken Hemisphäre.

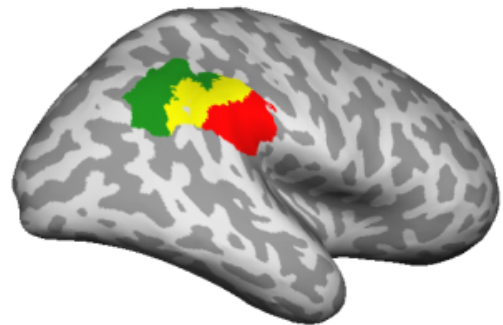
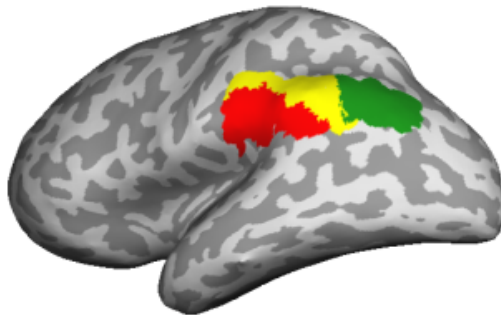
Insgesamt ergibt die Auswertung der Zweier-Parzellierung bei den meisten Probanden eine Aufteilung in ein anteriores und posteriores Areal. Diese sind durch innere Kohärenz und eine annähernd gleiche Größe gekennzeichnet.

Parzellierung der ROI in 3 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

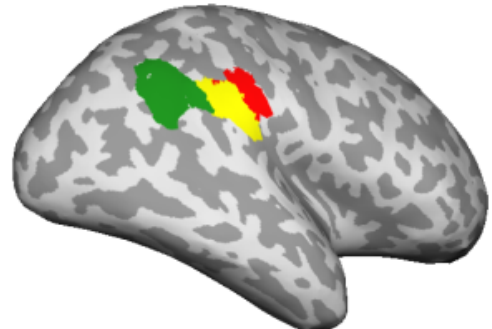
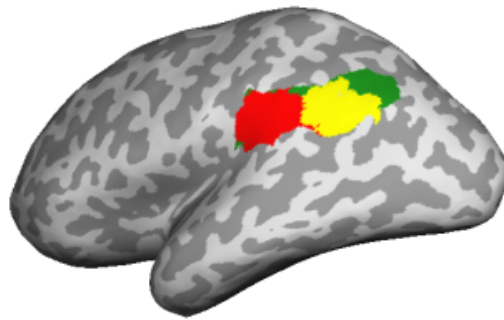
Proband 4



Proband 6



Proband 8



Proband 11

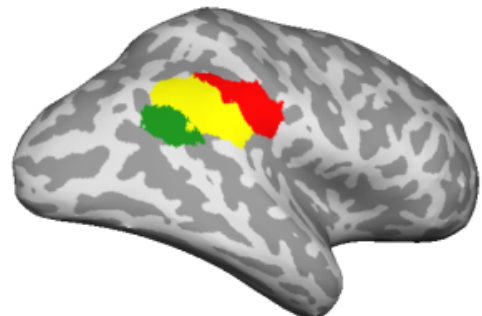
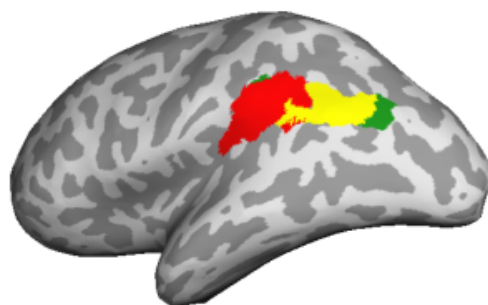


Abbildung 18: Parzellierung der ROI auf der linken und rechten Hemisphäre in 3 Areale.
(Farbeinteilung: 1. Areal = rot, 2. Areal = gelb, 3. Areal = grün)

Tabelle 3: Ergebnis der Parzellierung in 3 Areale.

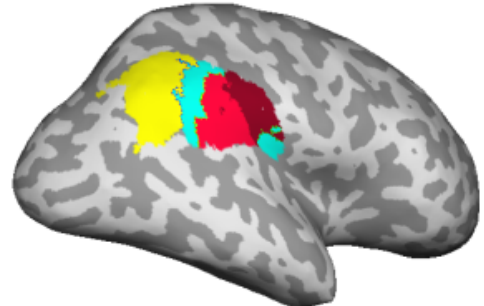
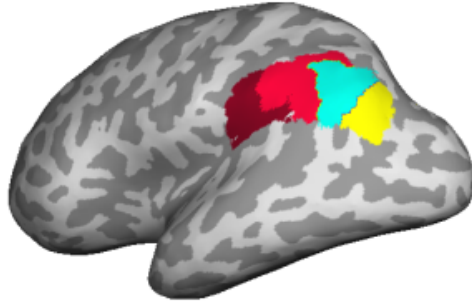
	3 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Ja	Ja
Innere Kohärenz	17 von 20 Parzellierungen	17 von 20 Parzellierungen
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	17, 18, 20	7, 13, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal mit rostro-kaudale Anordnung	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal mit rostro-kaudale Anordnung
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Ja	Ja
Ergebnis der Parzellierung in 3 Areale insgesamt?	Homogen	Homogen

Bei der Parzellierung in **3 Areale** findet sich in beiden Hemisphären bei allen Probanden eine Anordnung von rostral nach kaudal (siehe Abbildung 18 und Tabelle 8, Anhang: Abbildung 40, Abbildung 41). Man kann sie in eine anteriore, mediale und posteriore Subregion einteilen. Besonders gut ist dies zum Beispiel bei den Probanden 1 bis 11 und 13 bis 17 auf der linken Hemisphäre sichtbar. Auf der rechten Hemisphäre zeigt es sich vor allem bei den Probanden 3 bis 9 und 11, 15, 17, 18. Eine Ausnahme sind Proband 18 und 20 auf der linken Hemisphäre, sowie Proband 2 und 10 auf der rechten Hemisphäre. Die innere Kohärenz ist bei allen Probanden vorhanden, außer bei denen, die auch keine rostro-kaudale Anordnung aufweisen und bei Proband 13. In ihrer Größe sind sich die Areale im Durchschnitt alle sehr ähnlich. Dies wird zum Beispiel an den Probanden 1 bis 8 auf der linken Hemisphäre oder auf der rechten Hemisphäre bei den Probanden 3 bis 9 deutlich. Bei diesen Probanden haben die Subregionen alle eine ähnliche Größe.

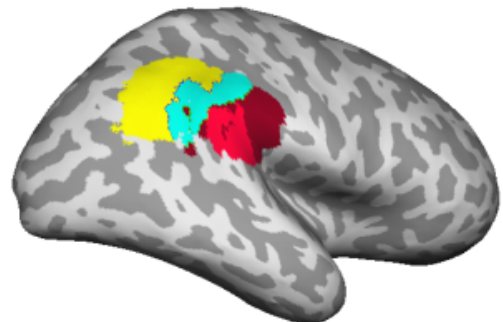
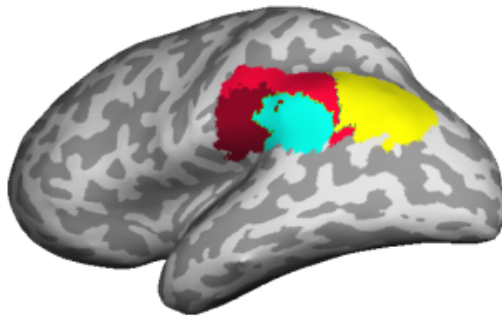
Zusammenfassend kann man sagen, dass die Parzellierung in 3 Areale bis auf die Probanden 18, 20 (links) und 2, 10 (rechts) ein homogenes Bild abgibt. Es existiert ein anteriores, mediales und posteriores Areal. Diese besitzen eine rostro-kaudale Anordnung, weisen eine innere Kohärenz auf und haben etwa die gleiche Größe.

Parzellierung der ROI in 4 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

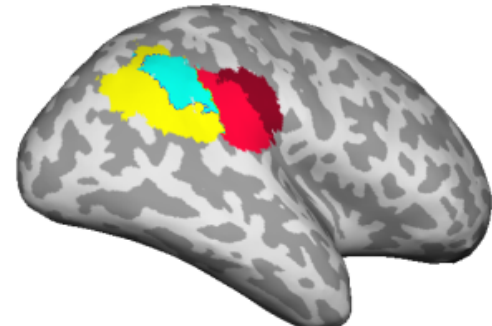
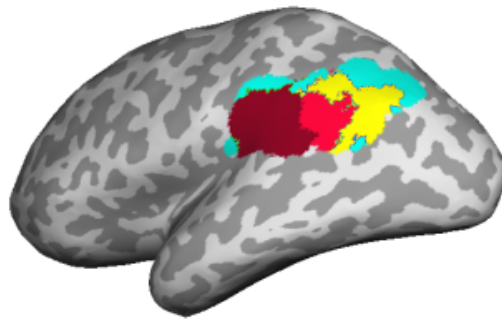
Proband 4



Proband 6



Proband 8



Proband 11

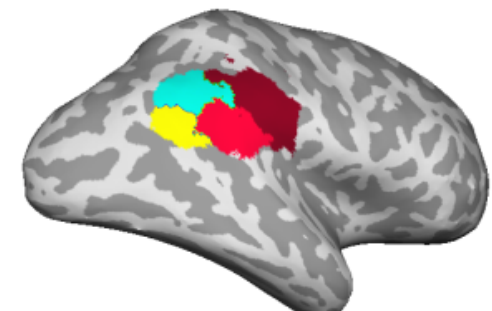
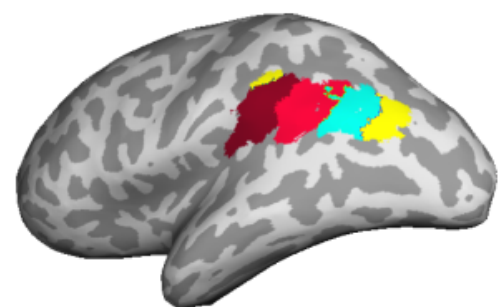


Abbildung 19: Parzellierung der ROI auf der linken und rechten Hemisphäre in 4 Areale.
(Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = türkis, 4. Areal = gelb)

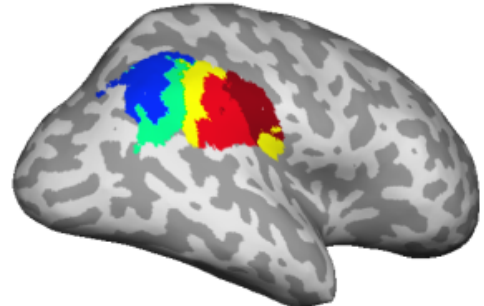
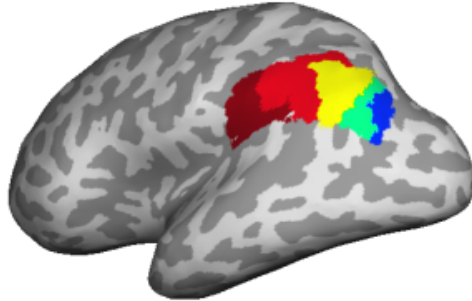
Tabelle 4: Ergebnis der Parzellierung in 4 Areale.

	4 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Nein, ein Areale ist kaum sichtbar bei 1, 18	Ja
Innere Kohärenz	7 von 20 Parzellierungen	10 von 20 Parzellierungen
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 19	2, 4, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 17, 18
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	5, 8, 10, 12, 17, 18, 20	1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 16, 19, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Teilweise rostro-kaudale Anordnung (nur bei 1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16)	Teilweise rostro-kaudale Anordnung (nur bei 1, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 17)
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Teilweise	Teilweise
Ergebnis der Parzellierung in 4 Areale insgesamt?	Inhomogen	Inhomogen

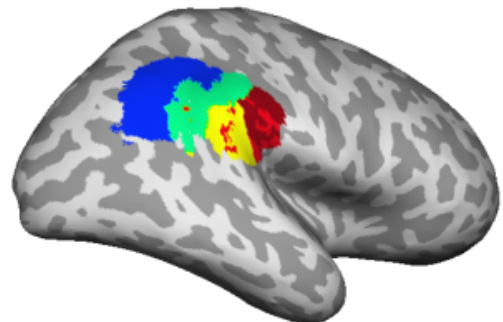
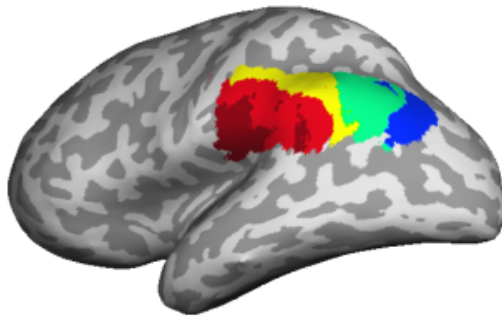
Die Parzellierung in **4 Areale** zeigt auf der linken Hemisphäre eine gemischte Anordnung der Subregionen (siehe Abbildung 19 und Tabelle 4, Anhang: Abbildung 42, Abbildung 43). Teilweise liegt auch hier eine Anordnung der Areale von rostral nach kaudal vor (Probanden 1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16). Bei anderen Probanden wie 15 und 19 gibt es zwar auch ein anteriores und posteriores Areal, allerdings sind die beiden Areale dazwischen vertikal voneinander getrennt und nicht horizontal wie bei den anderen. Die innere Kohärenz ist weitestgehend bei vielen Probanden vorhanden, außer bei den Probanden 5, 8, 10, 12, 17, 18, 20. Die Größe der Subregionen variiert stärker als bei der Parzellierung in 3 Areale. So ist bei Proband 1 das dritte Areal fast gar nicht vorhanden und bei Proband 18 ist das zweite Areal kaum sichtbar. Auf der rechten Hemisphäre erkennt man teilweise noch eine rostro-kaudale Anordnung (Probanden 1, 4, 6, 8, 9, 12, 15, 17). Die innere Kohärenz ist zunehmend nicht mehr vorhanden, wie man an den Probanden 1, 3, 5, 7, 10, 13, 15, 16, 19, 20 nachweisen kann. Man kann feststellen, dass zwar noch eine gewisse Reproduzierbarkeit der Vierer-Parzellierung erkennbar ist. Allerdings ist sie im Vergleich zur Dreier-Parzellierung deutlich geringer und die Inhomogenität der Areale hat zugenommen.

Parzellierung der ROI in 5 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

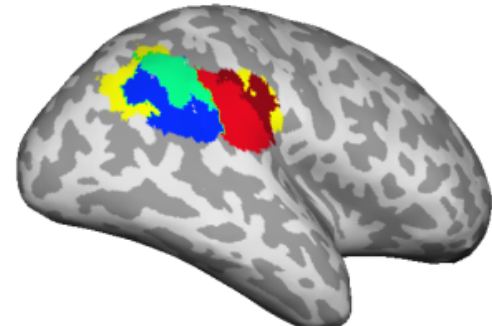
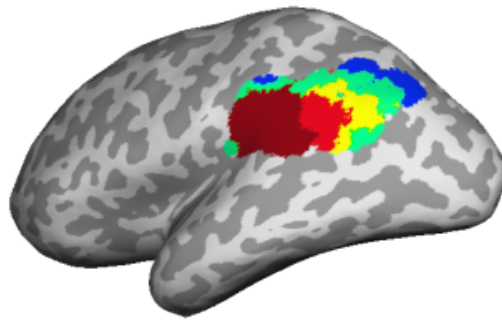
Proband 4



Proband 6



Proband 8



Proband 11

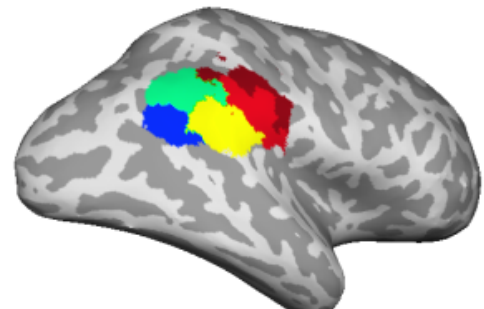
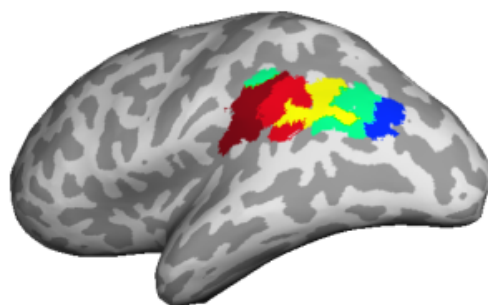


Abbildung 20: Parzellierung der ROI auf der linken und rechten Hemisphäre in 5 Areale.
(Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün, 4. Areal = gelb, 5. Areal = blau)

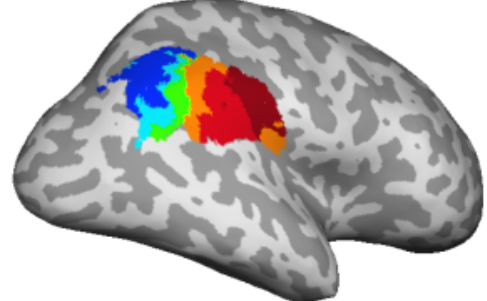
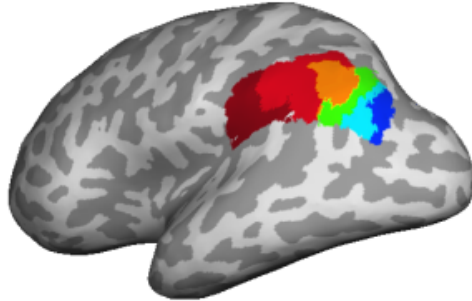
Tabelle 5: Ergebnis der Parzellierung in 5 Areale.

	5 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Nein, mind. ein Areal ist kaum sichtbar bei 5, 17, 18	Ja
Innere Kohärenz	9 von 20 Parzellierungen	8 von 20 Parzellierungen
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 13, 16	2, 9, 12, 14, 15, 16, 18, 19
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	5, 6, 8, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 19, 20	1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 17, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Kaum noch rostro-kaudale Anordnung (nur bei 1, 4, 6, 9, 11, 13)	Kaum noch rostro-kaudale Anordnung (nur bei 4, 6, 12, 15)
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Nein	Nein
Ergebnis der Parzellierung in 5 Areale insgesamt?	Inhomogen	Inhomogen

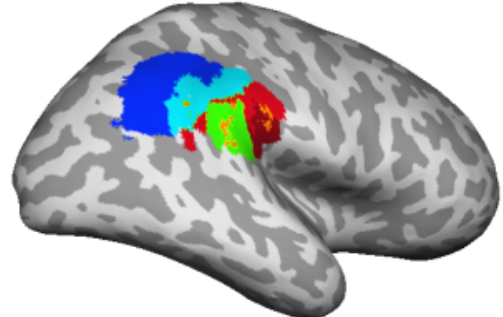
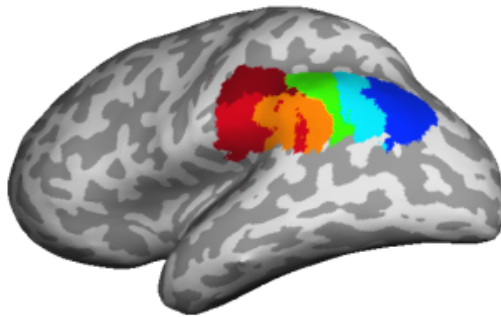
Bei der Parzellierung in **5 Areale** ist auf der linken Hemisphäre bei den Probanden 5, 17, 18 jeweils mindestens ein Areal kaum sichtbar. Es ist kaum noch eine reproduzierbare rostro-kaudale Anordnung vorhanden (siehe Abbildung 20 und Tabelle 5, Anhang: Abbildung 44, Abbildung 45). Auf der linken Hemisphäre gibt es sie nur noch bei den Probanden 1, 4, 6, 9, 11, 13 und auf der rechten Hemisphäre bei 4, 6, 12, 15. Die innere Kohärenz scheint links lediglich noch bei 9 Probanden (Probanden 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 13, 16) und rechts bei nur 8 Probanden (Probanden 2, 9, 12, 14, 15, 16, 18, 19) vorhanden zu sein. Eine Reproduzierbarkeit in der Größenverteilung der Areale erkennt man auf beiden Hemisphären nicht. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Parzellierung in 5 Areale sowohl auf der linken als auch auf der rechten Hemisphäre kein einheitlich reproduzierbares Ergebnis liefert.

Parzellierung der ROI in 6 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

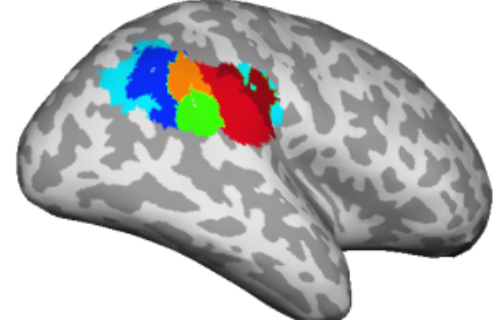
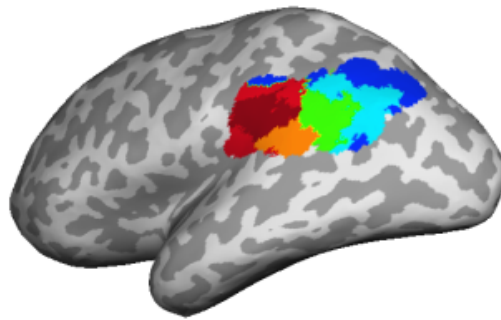
Proband 4



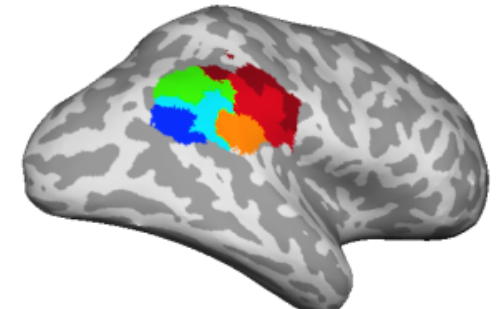
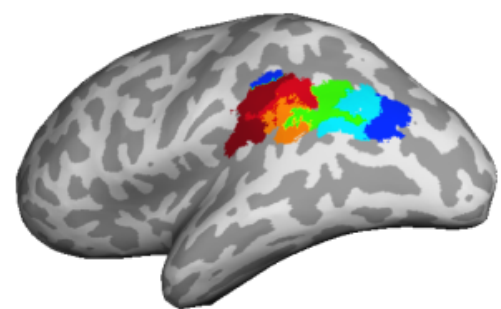
Proband 6



Proband 8



Proband 11

**Abbildung 21: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 6 Areale.**

(Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün, 4. Areal = blau, 5. Areal = hellblau, 6. Areal = orange)

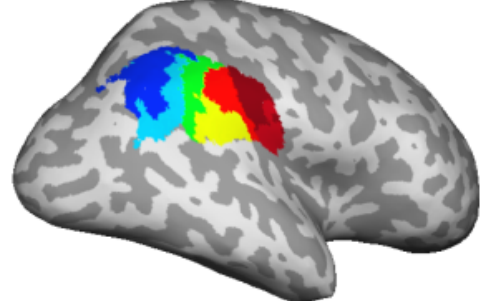
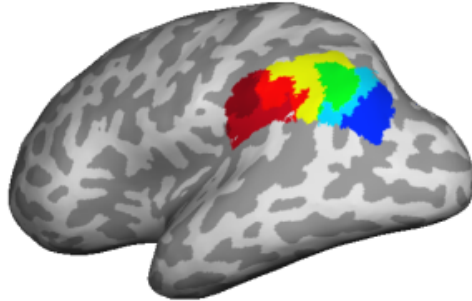
Tabelle 6: Ergebnis der Parzellierung in 6 Areale.

	6 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Ja	Nein, mind. ein Areal ist kaum sichtbar bei 6, 18
Innere Kohärenz	8 von 20 Probanden	7 von 20 Probanden
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 3, 4, 7, 9, 10, 13, 14	2, 3, 11, 12, 15, 16, 18
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	2, 5, 6, 8, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20	1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Keine allgemeine Anordnung erkennbar	Keine allgemeine Anordnung erkennbar
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Nein, Größenverteilung der Areale variiert stark	Nein, Größenverteilung der Areale variiert stark
Ergebnis der Parzellierung in 6 Areale insgesamt?	Inhomogen	Inhomogen

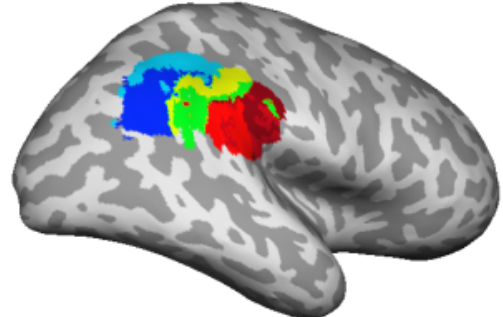
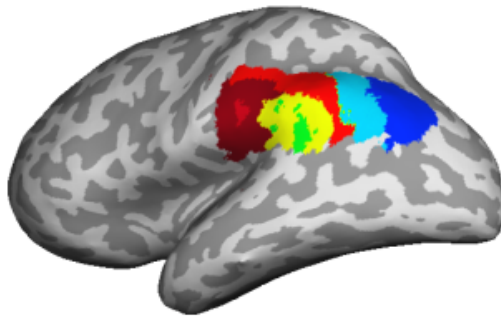
Während die Parzellierung in **6 Areale** auf der linken Hemisphäre bei allen Probanden auch 6 Subregionen zeigt, ist sie auf der rechten Hemisphäre unvollständig (siehe Abbildung 21 und Tabelle 6, Anhang: Abbildung 46, Abbildung 47). So ist rechts bei den Probanden 6 und 18 jeweils ein Areal fast gar nicht abgebildet. Auf beiden Hemisphären erkennt man keine allgemeine Anordnung über die Probanden. Tabelle 6 zeigt, dass auf der linken Hemisphäre die innere Kohärenz bei 8 von 20 Probanden (Probanden 1, 3, 4, 7, 9, 10, 13, 14) vorhanden ist und auf der rechten Hemisphäre bei 7 Probanden (Probanden 2, 3, 11, 12, 15, 16, 18). Die Größe der Subregionen variiert auf beiden Hemisphären sehr. Es lässt sich keine allgemeine Aussage daraus ableiten. Analog zur Parzellierung in 5 Areale ist auch auf dieser Stufe die Parzellierung nicht mehr reproduzierbar. Das Parzellierungsergebnis ist auf beiden Hemisphären inhomogen.

Parzellierung der ROI in 7 ArealeLinke HemisphäreRechte Hemisphäre

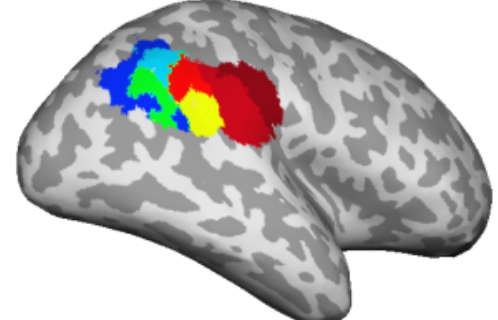
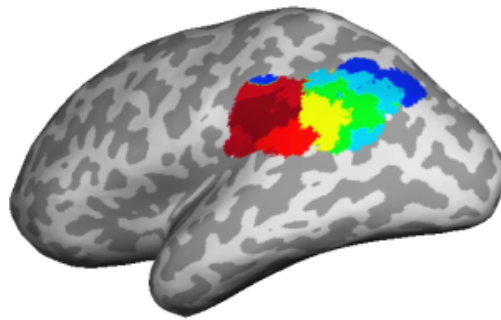
Proband 4



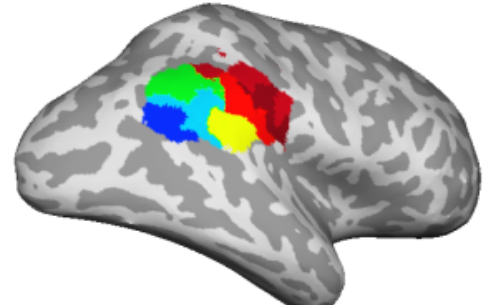
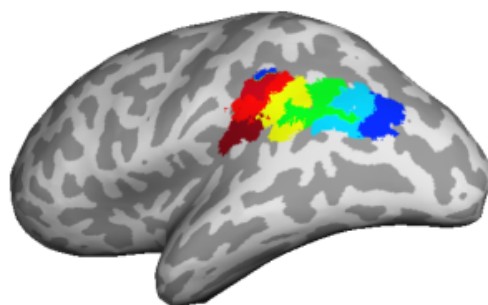
Proband 6



Proband 8



Proband 11

**Abbildung 22: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 7 Areale.**

(Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün, 4. Areal = gelb, 5. Areal = blau, 6. Areal = hellblau, 7. Areal = orange)

Tabelle 7: Ergebnis der Parzellierung in 7 Areale.

	7 Areale	
	Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Nein, mind. ein Areal ist kaum sichtbar bei 1, 5, 12, 17	Nein, mind. ein Areal ist kaum sichtbar bei 6, 18
Innere Kohärenz	6 von 20 Probanden	7 von 20 Probanden
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	2, 3, 4, 7, 14, 16	11, 12, 13, 14, 16, 17, 18
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	1, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 17, 18, 19, 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 19, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Keine allgemeine Anordnung erkennbar	Keine allgemeine Anordnung erkennbar
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Nein, Größenverteilung der Areale variiert stark	Nein, Größenverteilung der Areale variiert stark
Ergebnis der Parzellierung in 7 Areale insgesamt?	Inhomogen	Inhomogen

Die Auswertung der Parzellierung in **7 Areale** zeigt ähnlich wie die Parzellierung in 5 und 6 Areale keine Reproduzierbarkeit des Ergebnisses. Aus Abbildung 22 und Tabelle 7 lässt sich ablesen, dass die Inhomogenität der Parzellierung bei 7 Subregionen weiter zugenommen hat (Anhang: Abbildung 48, Abbildung 49). So liegt nun auf der linken Hemisphäre nur noch bei 6 von 20 Probanden eine innere Kohärenz vor (Probanden 2, 3, 4, 7, 14, 16). Auf der rechten Hemisphäre ist dies nur bei 7 Probanden der Fall (11, 12, 13, 14, 16, 17, 18). Vor allem lässt sich keine Systematik in der Anordnung der Areale erkennen. Es zeigt sich ein stark variables Bild in der räumlichen Verteilung der Subregionen. Genauso verhält es sich auch beim Vergleich der Arealgrößen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich bei der Parzellierung in 7 Areale die Inhomogenität des Fünfer- und Sechser-Parzellierung nochmals verstärkt hat. Es ist eine Tendenz erkennbar, dass mit zunehmender Anzahl an Subregionen die Reproduzierbarkeit sinkt und die Inhomogenität steigt.

Daraus lässt sich ableiten, dass eine weitere Parzellierungsstufe in noch mehr Areale methodisch nicht zielführend ist. Aus diesem Grund wurde die Parzellierung auf dem Level von 7 Subregionen gestoppt.

3.3. Statistische Auswertung der Parzellierung

Nach detaillierter Analyse der Parzellierungsergebnisse stellt man fest, dass sich die Eigenschaften der Areale in Abhängigkeit von der Anzahl verändern. Das bedeutet, dass die Anzahl der Subregionen Auswirkungen auf die innere Kohärenz, das Vorhandensein von allen Arealen und die Reproduzierbarkeit von Anordnung und Größe hat.

Je höher die Anzahl der Areale, desto geringer ist ihre innere Kohärenz (siehe Diagramm 1). Demnach weisen bei der Parzellierung in 2 Areale in beiden Hemisphären insgesamt 36 Parzellierungen eine innere Kohärenz auf und bei der in 3 Areale sind es 34 Parzellierungen. Das entspricht prozentual auf alle Probanden gesehen 90 % bzw. 85 %. Hingegen weisen bei der Parzellierung in 4 Areale nur noch 17 Parzellierungen eine innere Kohärenz auf. Dies entspricht nur noch 42,5 %.

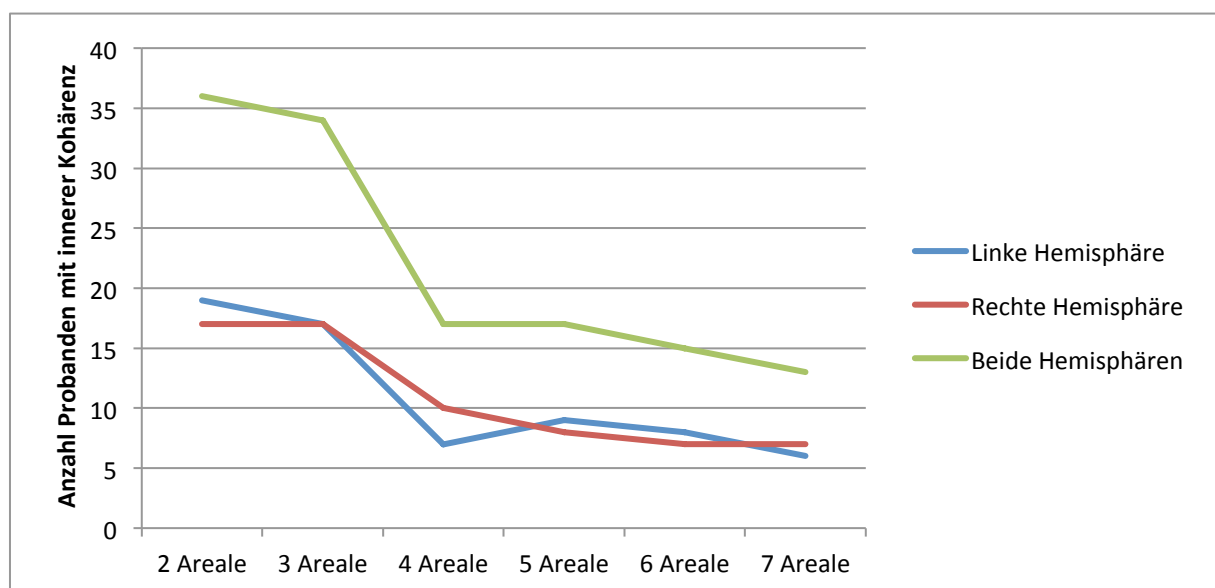


Diagramm 1: Darstellung der Anzahl an Parzellierungen mit innerer Kohärenz in Abhängigkeit von der Anzahl an Arealen (20 Parzellierungen je Hemisphäre).

Dadurch wird deutlich, dass alle Parzellierungen in mehr als 3 Subregionen mit einem schnellen und deutlichen Abfall der inneren Kohärenz einhergehen. Dabei gilt, je höher die Anzahl der Areale, desto niedriger ist die innere Kohärenz. Hervorzuheben ist, dass der mit Abstand größte Abfall zwischen der Parzellierung in 3 Areale und der Parzellierung in 4 Areale besteht. Darüber hinaus setzt sich zwar die Tendenz einer abfallenden Kohärenz weiter fort, aber sie wird schwächer (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anzahl der Parzellierungen mit innerer Kohärenz in Abhängigkeit von der Anzahl der Areale (20 Parzellierungen je Hemisphäre).

	2 Areale	3 Areale	4 Areale	5 Areale	6 Areale	7 Areale
Linke Hemisphäre	19	17	7	9	8	6
Rechte Hemisphäre	17	17	10	8	7	7
Beide Hemisphären	36 (90%)	34 (85%)	17 (42.5%)	17 (42.5%)	15 (37.5%)	13 (32.5%)

Betrachtet man die anderen Eigenschaften, so sind außer der abnehmenden Kohärenz noch weitere Unterschiede auszumachen. So ist auffallend, dass lediglich bei den Parzellierungen in 2 und 3 Areale wirklich alle Subregionen eindeutig zu erkennen sind (siehe Tabelle 9). Hingegen sind bei der Parzellierung in 4, 5 und 6 Subregionen in der linken oder der rechten Hemisphäre einzelne Areale nicht vorhanden, obwohl sie alle methodisch identisch parzelliert wurden. Bei der Parzellierung in 7 Areale sind sogar in beiden Hemisphären nicht alle Subregionen vorhanden. Demnach steigt die Wahrscheinlichkeit, dass nicht alle Regionen vorhanden sind mit der Anzahl.

Bezüglich der räumlichen Anordnung der Subregionen konnte nachgewiesen werden, dass die Reproduzierbarkeit der örtlichen Verteilung ebenfalls mit steigender Anzahl abnimmt (siehe Tabelle 9). Bei 2 Arealen ist eine deutliche Aufteilung in eine anteriore und posteriore Subregion vorhanden. Ebenso ist bei der Parzellierung in 3 Areale eine deutliche Aufteilung in eine anteriore, mittlere und posteriore Subregion zu finden, d.h. es liegt bei allen Probanden eine rostro-kaudale Anordnung vor. Bei den höheren Parzellierungen fällt es zunehmend schwerer, eine systematische örtliche Verteilung der Areale zu erkennen. Zwar ist die beschriebene rostro-kaudale Anordnung teilweise noch bei den Parzellierungen in 4 und 5 Subregionen zu erahnen, allerdings nimmt die Reproduzierbarkeit stetig ab. Schließlich sind trotz intensiver Analyse bei 6 und 7 Arealen keine Hinweise auf eine Systematik mehr vorhanden.

Bei der Größenverteilung verhält es sich ähnlich. Diese ist auch bei niedrigen Parzellierungsstufen gut reproduzierbar, wohingegen sie mit steigender Anzahl immer mehr variiert. Betrachtet man die Größe der Subregionen bei den Parzellierungen in 2 und 3 Areale, so kann man sehen, dass die Subregionen über alle Probanden hinweg vergleichbare Ausmaße haben. Darunter versteht man, dass bei der Zweier-Parzellierung die anteriore und posteriore Subregion über alle Probanden hinweg eine ähnliche Größe besitzt. Analog verhält es sich

bei der Dreier-Parzellierung für die anteriore, mediale und posteriore Region. Auch diese sind sich in ihrer Größe bei allen Probanden sehr ähnlich. Gänzlich anders ist das bei den höheren Parzellierungen. So kann man sich ein beliebiges Areal bei der Parzellierung in 6 oder 7 Areale ansehen, zum Beispiel Areal 1, und man wird feststellen, dass dessen Größe von Proband zu Proband sehr stark variiert.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Parzellierungseigenschaften. Die in Klammern stehenden Zahlen geben die Probandennummer an. Für eine detaillierte Auflistung aller Parzellierungen und individuelle Auswertung aller Probanden siehe Anhang Tabelle 14.

	Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Ist die Anordnung der Areale reproduzierbar?	Ist die Größenverteilung der Areale reproduzierbar?	Gesamtbewertung des Parzellierungsergebnisses
2 Areale				
Linke Hemisphäre	Ja	Ja - anteriores und posteriores Areal	Ja	Homogen
Rechte Hemisphäre	Ja	Ja - anteriores und posteriores Areal	Ja	Homogen
3 Areale				
Linke Hemisphäre	Ja	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal	Ja	Homogen
Rechte Hemisphäre	Ja	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal	Ja	Homogen
4 Areale				
Linke Hemisphäre	Nein (1, 18)	Teilweise rostro-kaudale Anordnung	Teilweise	Inhomogen
Rechte Hemisphäre	Ja	Teilweise rostro-kaudale Anordnung	Teilweise	Inhomogen
5 Areale				
Linke Hemisphäre	Nein (5, 17, 18)	Geringe rostro-kaudale Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen
Rechte Hemisphäre	Ja	Geringe rostro-kaudale Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen
6 Areale				
Linke Hemisphäre	Ja	Keine reproduzierbare Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen
Rechte Hemisphäre	Nein (6, 18)	Keine reproduzierbare Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen
7 Areale				
Linke Hemisphäre	Nein (1, 5, 12, 17)	Keine reproduzierbare Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen
Rechte Hemisphäre	Nein (6, 18)	Keine reproduzierbare Anordnung	Nein, Arealgrößen variieren stark	Inhomogen

Zusammenfassend lassen sich nach Auswertung der Parzellierungsergebnisse folgende Aussagen treffen: Bei der Parzellierung in 2 und 3 Areale ist die innere Kohärenz am höchsten, es sind durchweg alle Subregionen vorhanden und die räumliche Anordnung sowie die

Größenverteilung der Areale ist reproduzierbar. Ab 4 Arealen fällt die innere Kohärenz sehr stark ab und wird mit zunehmender Anzahl geringer. Ebenfalls sind nicht alle Subregionen nachweisbar, die man nach der Parzellierung sehen müsste. Die Reproduzierbarkeit der Anordnung und der Größenverteilung nimmt ab, je mehr Areale die Parzellierung aufweist. Fasst man nun alle Eigenschaften der Areale zusammen (Innere Kohärenz, Vorhandensein aller Subregionen, Reproduzierbarkeit von Anordnung und Größe), so kommt man zu dem Schluss, dass die Parzellierungsergebnisse bei 2 und 3 Arealen ein homogenes Bild abgeben und die Parzellierungen in 4, 5, 6, 7 Areale als inhomogen zu bewerten sind. Aus diesem Grund kommt für die Parzellierung des IPC nur die Aufteilung in 2 oder 3 Areale in Frage. Alle höheren Stufen sind nicht sinnvoll und können ausgeschlossen werden.

Aber welche Parzellierung ist anhand der Ergebnisse am geeignetsten für die funktionelle Unterteilung des IPC – Ist es die Parzellierung in 2 oder 3 Subregionen?

Vergleicht man die Eigenschaften der Subregionen dieser beiden Parzellierungen, stellt man fest, dass diese sehr ähnlich sind. Die innere Kohärenz beträgt bei 2 Arealen 90 % und bei 3 Arealen 85 %. Zusätzlich ist bei der Analyse der einzelnen Probanden deutlich geworden, dass Proband 20 im Gegensatz zu allen anderen Probanden bei jeder Parzellierung ab 3 Arealen in linker und rechter Hemisphäre nie eine innere Kohärenz aufweist. Zwar wurde er mit in die Auswertung eingeschlossen, man könnte es aber auch als systematischen Fehler werten. In diesem Fall würde die innere Kohärenz auch bei 3 Arealen 90 % betragen. Vergleicht man die beiden Parzellierungen weiter, so sind bei beiden immer alle Subregionen vorhanden. Des Weiteren liegt auch bei beiden Parzellierungen eine reproduzierbare Anordnung und Größenverteilung der Areale vor. Insgesamt gibt es bei den Parzellierungen in 2 und 3 Subregionen bezüglich der Eigenschaften (Innere Kohärenz, Vorhandensein aller Areale, Reproduzierbarkeit von Anordnung und Größe) kaum Unterschiede.

3.4. Zusammenfassung der Parzellierungsergebnisse

Zusammenfassend kann man feststellen, dass von allen durchgeführten Parzellierungen eine Untergliederung in 3 Areale am sinnvollsten ist. Dies lässt sich wie folgt erklären: Das Ziel der Neurowissenschaften besteht darin, den anatomischen Aufbau des menschlichen Gehirns so detailliert wie möglich zu beschreiben und die Arbeitsweise genau zu verstehen. Das bedeutet, man möchte spezifische Funktionen selbst von kleinsten Hirnabschnitten entdecken. Durch intensive Forschung hat man schon viel über die allgemeine Funktionsweise großer Hirnareale gelernt, so dienen z.B. die Broca-Areale 44/45 der Sprachbildung. Allerdings werden die Informationen über die Funktionsweise einzelner Hirnregionen immer unpräziser, je mehr man ins Detail geht, da vieles in Bezug auf Funktion, Organisation und Vernetzung noch unklar ist.

Um mehr Informationen zu bekommen, versucht man das Hirn durch Parzellierung immer in die kleinsten reproduzierbaren Einheiten zu untergliedern. In einem weiteren Schritt wird versucht deren spezifische Funktion zu erforschen. Auf diese Weise lassen sich die kleinsten Funktionseinheiten entdecken, die sich zum neuronalen System zusammensetzen.

Bezogen auf die konnektivitätsbasierte Parzellierung bedeutet dies, dass immer eine möglichst hohe Anzahl an Subregionen angestrebt werden sollte. Auf diese Weise lassen sich die kleinsten Funktionseinheiten identifizieren. Voraussetzung ist, dass die Parzellierungsergebnisse über viele Probanden hinweg reproduzierbar sind, denn nur dadurch ist die anatomische Gültigkeit gewährleistet. Daher ist von allen durchgeführten Parzellierungen eine Untergliederung des IPC in 3 Areale am sinnvollsten. Diese beschreibt den IPC detaillierter als die Zweier-Parzellierung und besitzt gleichzeitig aufgrund der zuverlässigen Reproduzierbarkeit die gleich hohe anatomische Gültigkeit. Exemplarisch wird die Dreier-Parzellierung von vier typischen Probanden auf der pialen Hirnoberfläche gezeigt (siehe Abbildung 23). Die Parzellierungen der anderen Probanden sind im Anhang zu finden (siehe Abbildung 50).

Die konnektivitätsbasierte Parzellierung des IPC wurde erfolgreich für 20 Probanden durchgeführt. Zusammenfassend kommt diese Studie zu dem Ergebnis, dass sich der menschliche IPC in 3 Areale unterteilen lässt, ein vorderes („IPC anterior = IPCa“), mittleres („IPC middle = IPCm“) und hinteres („IPC posterior = IPCp“). Diese besitzen eine rostro-kaudale Anordnung und haben eine ähnliche Größe.

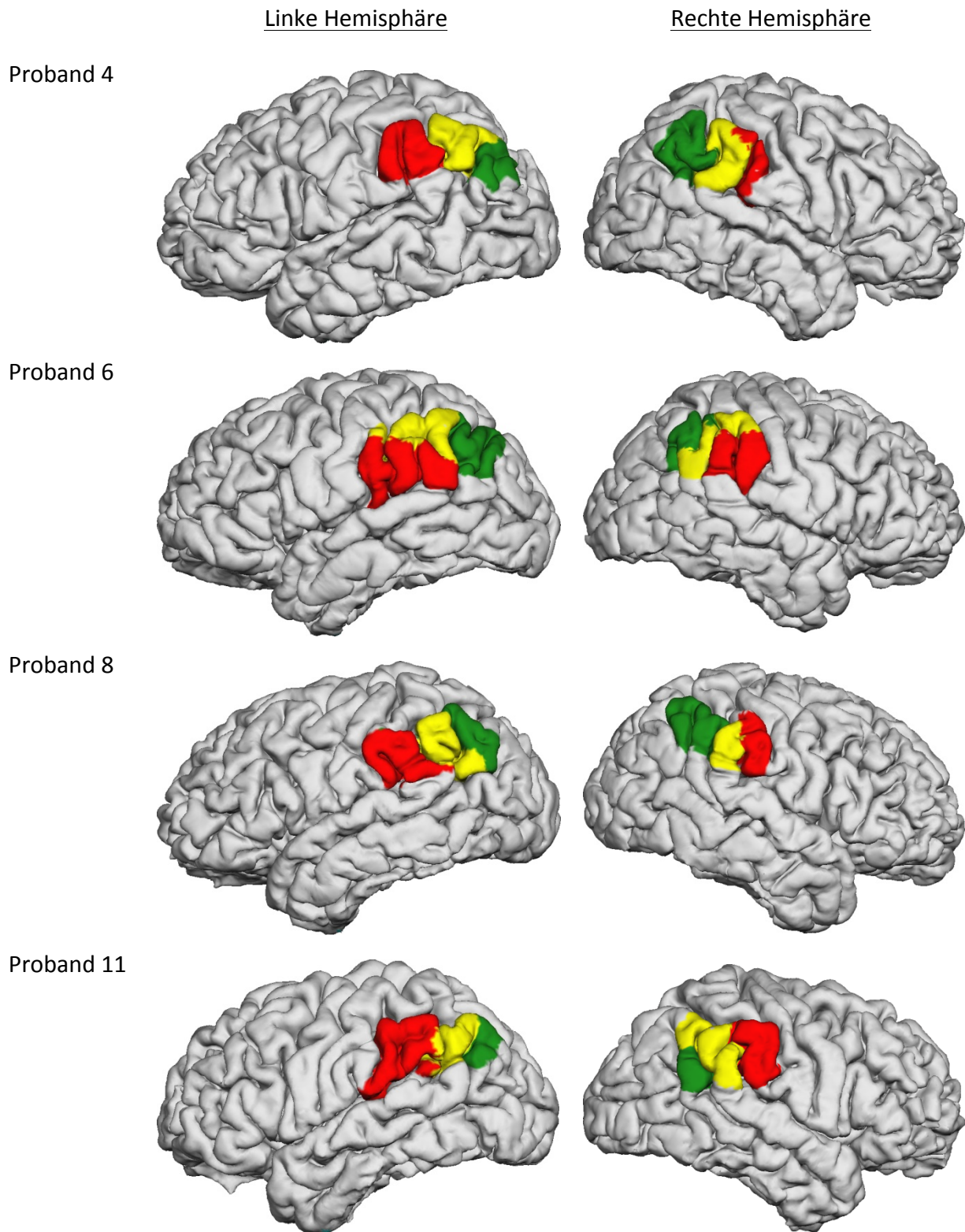


Abbildung 23: Parzellierung des linken und rechten IPC in IPCa (rot), IPCm (gelb) und IPCp (grün) dargestellt auf einer 3D-Rekonstruktion der pialen Hirnoberfläche.

3.5. Populationskarte aller Probanden

Aus den Dreier-Parzellierungen von allen Probanden wurde eine Populationskarte erstellt (siehe Abbildung 24). Daraus lassen sich Lage, Größe und Ausdehnung des anterioren (IPCa), mittleren (IPCm) und posterioren Areals (IPCp) über die gesamte Gruppe der Probanden ablesen. In der Populationskarte hat der IPC eine Farbkodierung. Jedem Voxel des IPC ist eine Farbe zugewiesen, aus der sich ablesen lässt, mit welcher Wahrscheinlichkeit dieser Voxel dem Areal IPCa, IPCm oder IPCp zugeordnet werden kann. Dabei entspricht Rot der maximalen Wahrscheinlichkeit und bedeutet, dass ein Voxel mindestens bei 85 % der Probanden einem Areal angehört (≥ 17 Probanden). Gelb gefärbte Voxel gehören nur bei 25 % aller Probanden diesem Areal an (≥ 5 Probanden). Aus der Populationskarte lässt sich ablesen, dass die Subregion IPCa die stärkste Überlagerung bei allen Probanden besitzt. Hingegen weisen die Areale IPCm und IPCp auf der rechten Hemisphäre in ihrer Ausdehnung eine vergleichsweise geringe Überlappung der Probanden auf. Das bedeutet, dass sie in ihrer Ausbreitung variabler sind als IPCa auf der rechten Hemisphäre. Die Position der Areale auf der linken und rechten Hemisphäre ist sehr ähnlich. In beiden Hemisphären liegt das Areal IPCa vor allem auf dem Gyrus supramarginalis. IPCm befindet sich teilweise auf dem Gyrus supramarginalis und teilweise auf dem Gyrus angularis. IPCp ist hauptsächlich dem Gyrus angularis zuzuordnen. Damit ergibt sich auch über alle Probanden gesehen eine rostro-kaudale Anordnung der Areale. Bezüglich der Größe kann man feststellen, dass sich die 3 Subregionen in ihren Ausmaßen sehr ähnlich sind. Es gibt keinen, der deutlich größer oder kleiner als die anderen ist. Es bleibt anzumerken, dass es keine makroanatomischen Landmarken gibt, die zuverlässig die drei Regionen voneinander abgrenzen.

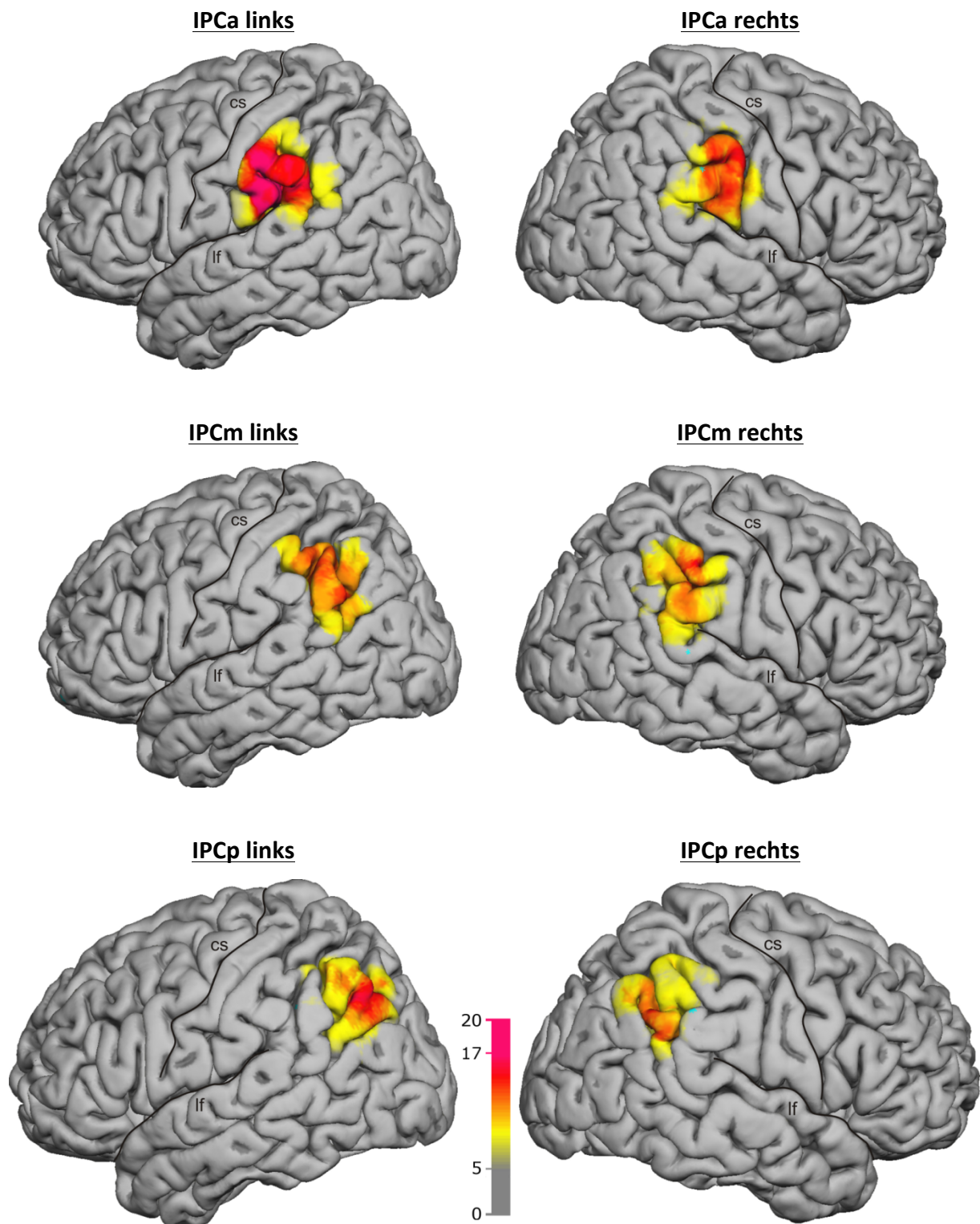


Abbildung 24: Die Populationskarte wurde aus den Dreier-Parzellierungen aller Probanden erstellt und auf das MNI-Gehirn übertragen. (cs = Sulcus centralis, lf = Fissura lateralis)

3.6. Statistische Auswertung weiterer Eigenschaften

3.6.1. Schwerpunkte der Areale

Es wurden die individuellen **Schwerpunkte** der Areale IPCa, IPCm und IPCp von jedem einzelnen Probanden ermittelt. Aus allen individuellen Schwerpunkten errechnete man für jede Subregion den Mittelwert. Dieser gibt die Lage von IPCa, IPCm und IPCp, über alle Probanden gesehen, an. Abbildung 25 und Abbildung 26 zeigen die linke und rechte Hemisphäre eines Referenzprobanden mit den eingetragenen individuellen Schwerpunkten aller Probanden (kleine Symbole) und den Gesamtschwerpunkten von IPCa, IPCm und IPCp (große Symbole). Diese zeigen, dass in beiden Hemisphären eine rostro-kaudale Anordnung mit einem anterioren (IPCa), medialen (IP Cm) und posterioren Areal (IPCp) vorliegt. Die Schwerpunkte der einzelnen Subregionen haben in beiden Hemisphären eine vergleichbare Lage. Wie in der Populationskarte sichtbar, befindet sich der Mittelwert von IPCa primär auf dem Gyrus supramarginalis, IPCm auf dem Gyrus supramarginalis und auf dem Gyrus angularis und IPCp vor allem auf dem Gyrus angularis. Tabelle 10 enthält die Talairach-Koordinaten der Mittelwerte der Schwerpunkte und deren Standardabweichung. Die entgegengesetzten Vorzeichen der X-Koordinaten ergeben sich aus der Lage auf der linken und rechten Hemisphäre. Vergleicht man die Lage der Subregionen anhand der berechneten Werte, so lässt sich aus den Y-Koordinaten ablesen, dass die Gesamtschwerpunkte aller Areale auf der linken Hemisphäre etwas mehr nach kaudal verschoben sind (Linke Hemisphäre IPCa -37.9, IPCm -50.8, IPCp -62.3; Rechte Hemisphäre IPCa -33.9, IPCm -43.3, IPCp -58.6). Auf der Z-Achse liegen sie hingegen nahezu auf gleicher Höhe (Linke Hemisphäre IPCa -33.0, IPCm -36.2, IPCp -37.9; Rechte Hemisphäre IPCa -34.2, IPCm -36.2, IPCp -37.9).

Tabelle 10: Talairach-Koordinaten X, Y, Z der Mittelwerte der Schwerpunkte mit Standardabweichung.

	X ± SD		Y ± SD		Z ± SD	
<u>Linke Hemisphäre</u>						
IPCa	-51,1	± 2,1	-37,9	± 5,0	33,0	± 4,8
IPCm	-45,2	± 4,2	-50,8	± 6,4	36,2	± 4,6
IPCp	-38,1	± 3,6	-62,3	± 7,5	37,9	± 3,5
<u>Rechte Hemisphäre</u>						
IPCa	48,6	± 3,6	-33,9	± 5,5	34,2	± 4,1
IPCm	46,2	± 3,6	-43,3	± 6,9	36,2	± 4,4
IPCp	40,2	± 3,4	-53,6	± 5,1	37,9	± 4,4

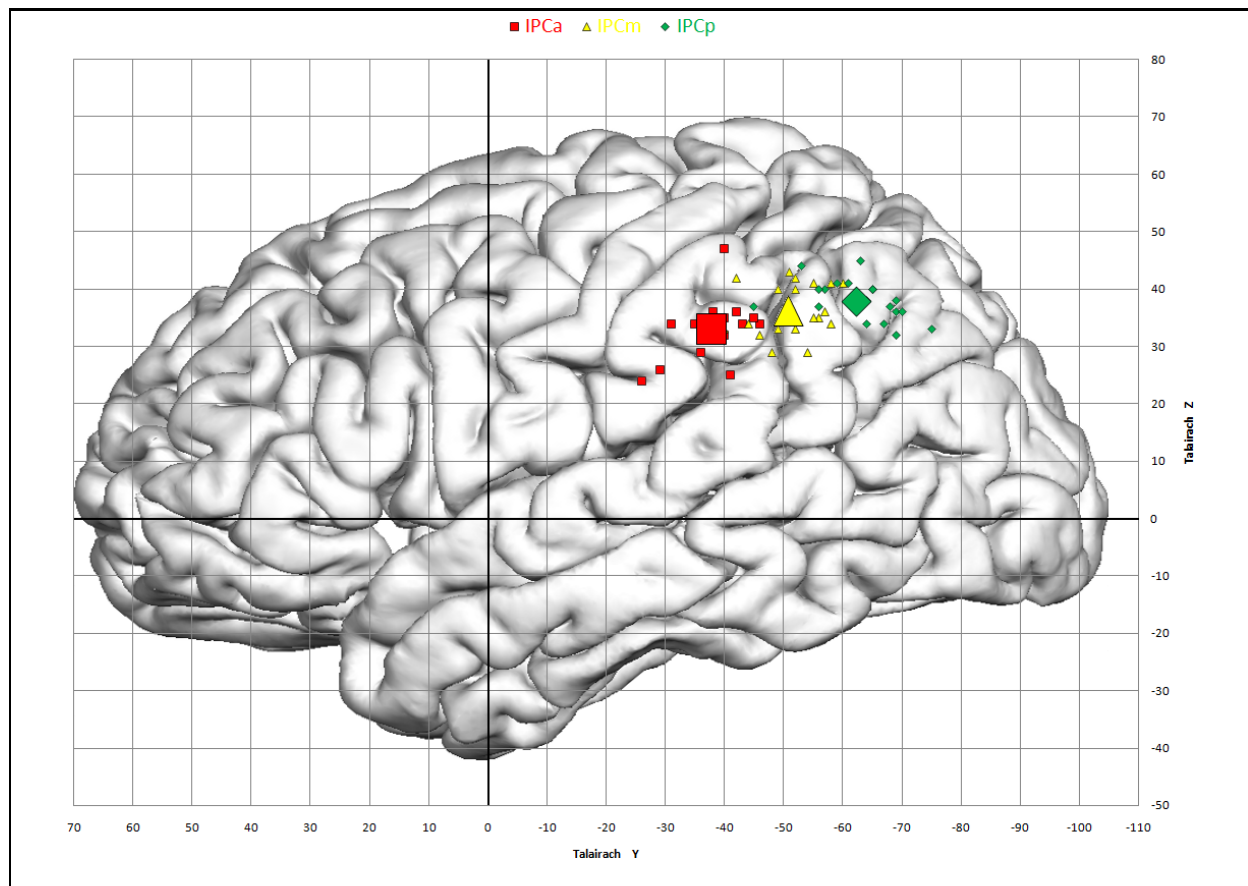


Abbildung 25: Darstellung der berechneten Schwerpunkte auf der linken Hemisphäre im Talairach-Koordinatensystem. Kleine Symbole stehen für die individuellen Schwerpunkte der einzelnen Probanden. Große Symbole sind die Gesamtschwerpunkte der Areale aller Probanden. (IPCa = rotes Quadrat, IPCm = gelbes Dreieck, IPCp = grüne Raute)

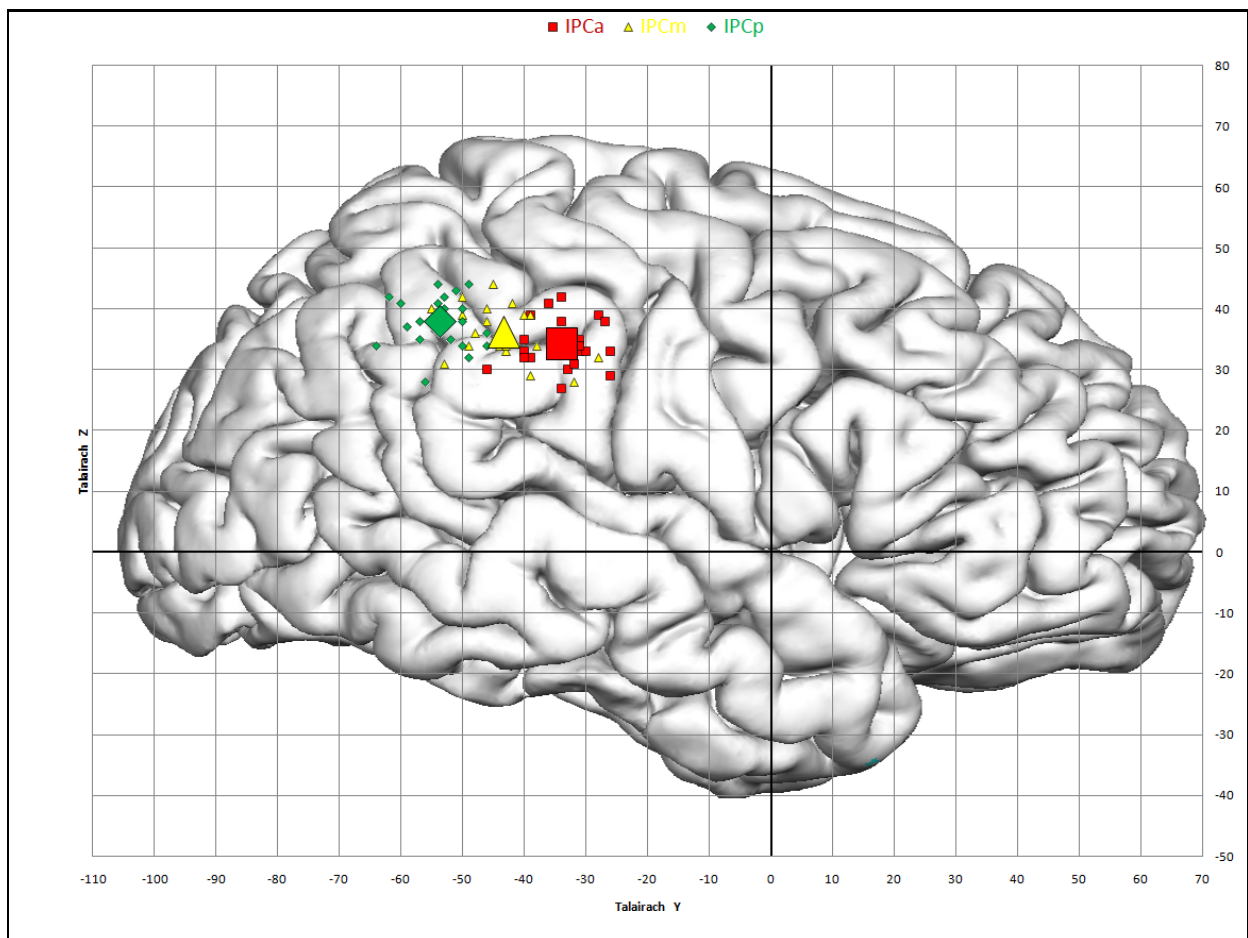


Abbildung 26: Darstellung der berechneten Schwerpunkte auf der rechten Hemisphäre im Talairach-Koordinatensystem. (Symbolbezeichnung analog zu Abbildung 25)

3.6.2. Größe der Areale

Die Größe der Areale wurde aus der Anzahl der Voxel für jeden Probanden berechnet. Die Mittelwerte, die sich daraus für IPCa, IPCm und IPCp ergeben, sind in Diagramm 2 dargestellt. Beim Vergleich der Hemisphären wird deutlich, dass sowohl links als auch rechts IPCa das größte Areal ist und IPCp das kleinste. Die Größe von IPCm liegt zwischen diesen beiden. Dabei ist anzumerken, dass die relativen Größenunterschiede auf der linken Hemisphäre stärker ausgeprägt sind als auf der rechten Hemisphäre.

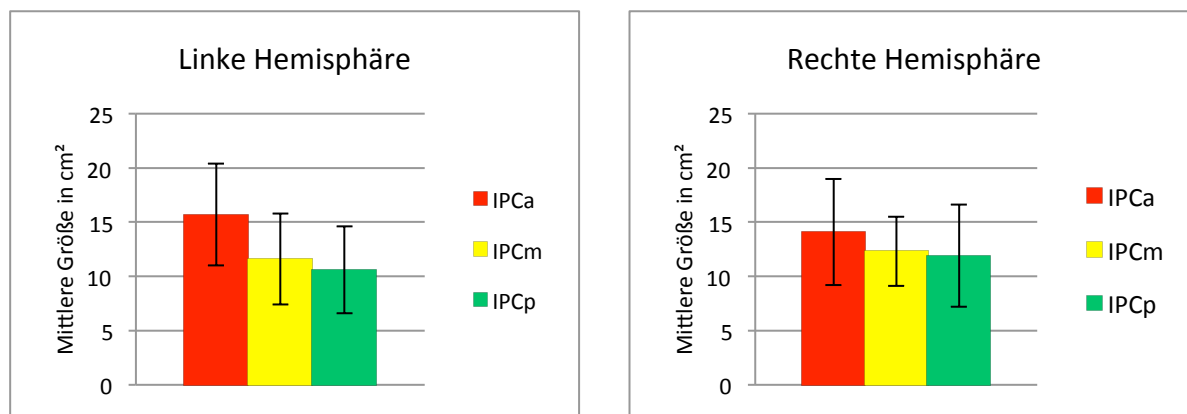


Diagramm 2: Vergleich der mittleren Größe von IPCa, IPCm und IPCp.

Vergleicht man die Arealgröße bezogen auf die Gesamtfläche des IPC auf einer Hemisphäre, erkennt man, dass sich die Areale in ihrer relativen Größe ähnlich sind: **links** IPCa 41 %, IPCm 31 %, IPCp 28 % und **rechts** IPCa 37 %, IPCm 32 %, IPCp 31 % (siehe Tabelle 11). Betrachtet man die linke und rechte Hemisphäre im Vergleich, so fällt auf, dass IPCm und IPCp fast die gleiche relative Größe besitzen: **IP Cm** links 31 % und rechts 32 %, **IPCp** links 28 % und rechts 31 %. Hingegen ist **IPCa** auf der linken Hemisphäre etwas größer. Die absolute Größe des gesamten inferioren Parietalkortex ist auf beiden Hemisphären sehr ähnlich: IPC linke Hemisphäre 37,8 cm² und IPC rechte Hemisphäre 38,3 cm².

Tabelle 11: Mittlere Größe von IPCa, IPCm und IPCp in relativer Größe, in Voxel und in cm².

	Relative Größe	Voxel	cm²	SD (cm²)
<u>Linke Hemisphäre</u>		3780	37,8	± 9,4
IPCa	41 %	1568	15,7	± 4,7
IP Cm	31 %	1157	11,6	± 4,2
IPCp	28 %	1055	10,6	± 4,0
<u>Rechte Hemisphäre</u>		3828	38,3	± 6,4
IPCa	37 %	1414	14,1	± 4,9
IP Cm	32 %	1225	12,3	± 3,2
IPCp	31 %	1189	11,9	± 4,7

3.7. Analyse der Konnektivitäten

Nachdem der IPC in die 3 Subregionen IPCa, IPCm und IPCp parzelliert werden konnte, wurden die berechneten Faserverbindungen dieser Areale zu anderen kortikalen Regionen untersucht. Es wurden folgende Fragestellungen untersucht: Mit welchen Kortexregionen sind die Neuronen der Areale IPCa, IPCm, IPCp verbunden? Wie unterscheiden sich die neuronalen Verbindungen dieser 3 Subregionen? Gibt es Unterschiede in den Konnektivitäten zwischen der linken und rechten Hemisphäre?

Um diese Fragen zu beantworten, wurden individuell für jede Subregion in allen Probanden die Traktogramme berechnet. Ein Traktogramm ist die grafische Darstellung aller berechneten Faserverbindungen zwischen einem Areal und den jeweiligen Zielregionen im Kortex. Als Startpunkte wurden die Subregionen aus der Populationskarte verwendet. Diese Karte wurde nicht-linear auf das individuelle Gehirn registriert. Es wurden die Voxel am GWM-Interface ausgewählt, die bei mindestens 5 Probanden zu dem Areal gehören.

Aus den individuellen Traktogrammen aller Probanden wurde das durchschnittliche Konnektivitätsmuster der Probandengruppe berechnet (siehe Abbildung 27). Daraus ist ablesbar, dass die Subregionen des IPC mit einer Vielzahl von Hirnregionen verbunden sind. Die Farbkodierung gibt an, wie stark die Verbindungen sind. Sie steht für die Anzahl an Fasern, die ausgehend vom jeweiligen Areal in einer Zielregion ankommen. Da 100000 berechnete Faserverbindungen in der Seedregion starten, bildet diese Zahl den Maximalwert der Skala. Der untere Grenzwert, ab dem Verbindungen angezeigt werden, liegt bei 30 berechneten Verbindungen. Die farbkodierten Traktogramme ermöglichen eine qualitative Aussage über die Projektionsorte (Targets) der Areale. Die Konnektivitäten sind auf einem inflated Hirn dargestellt. Die Seedregion ist weiß markiert und die Farbe der Zielregionen wechselt von rot zu gelb, je mehr Faserverbindungen berechnet wurden. In der visuellen Auswertung zeigen die Konnektivitätsmuster der Areale viele Gemeinsamkeiten. Alle Regionen besitzen Verbindungen nach temporal, superior parietal und frontal. Allerdings gibt es auch deutliche Unterschieden zwischen den einzelnen IPC Arealen und zwischen den beiden Hemisphären: IPCa ist auf der linken Hemisphäre sehr stark mit dem unteren Anteil des präzentralen Gyrus und dem mittleren und unteren temporalen Gyrus verbunden.

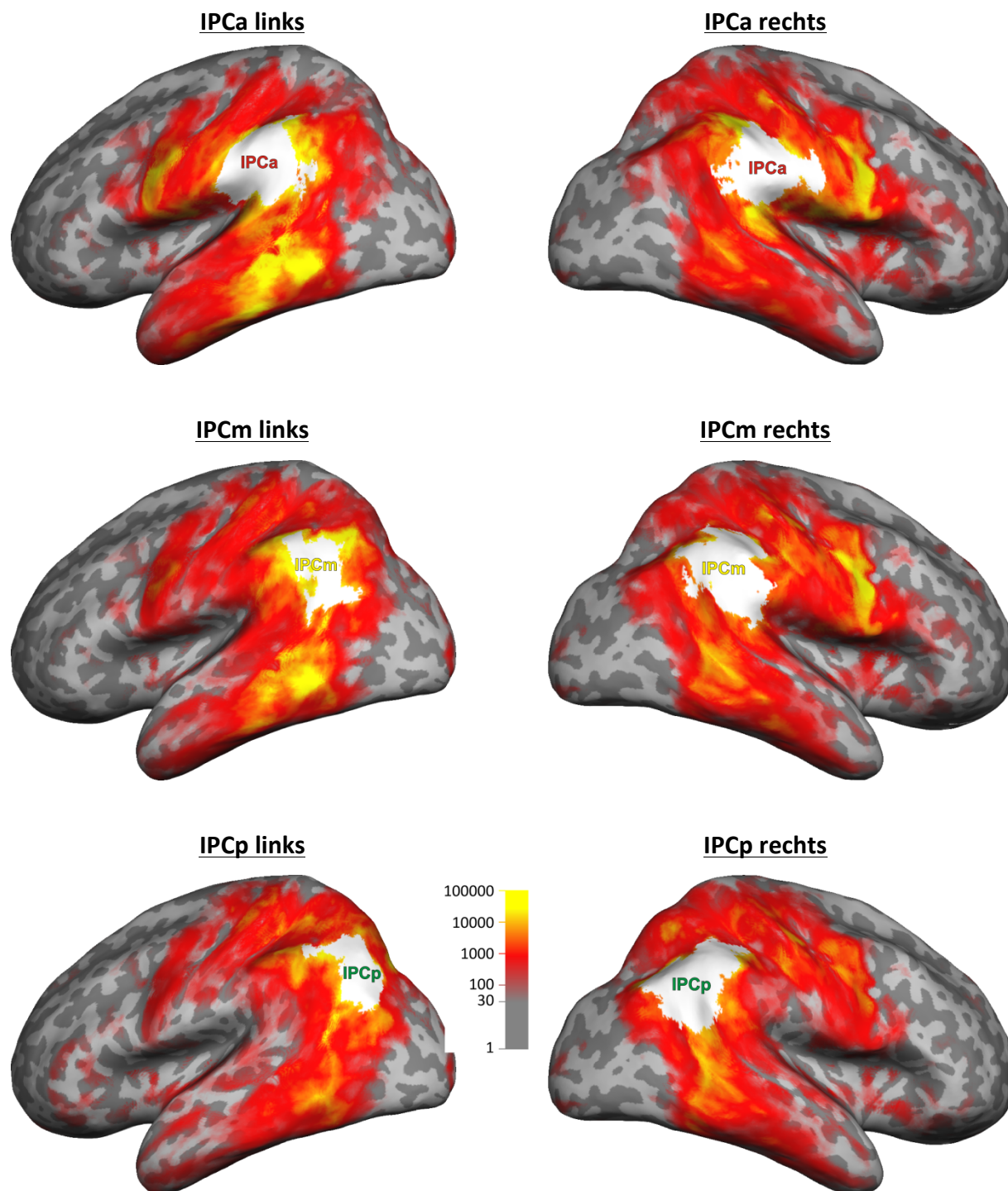


Abbildung 27: Qualitative Darstellung der Konnektivitäten von IPCa (oben), IPCm (mitte), IPCp (unten) für die linke und rechte Hemisphäre. Die Farbkodierung zeigt an, wie viele von 100000 Fasern, die in einer Subregion starten, in einer bestimmten Hirnregion ankommen. Gelb-markierte Bereiche sind sehr stark mit einer Subregion verbunden, rot-markierte Bereiche haben eine mittelstarke Verbindung und graue Hirnregionen besitzen keine nennenswerten Konnektivitäten zum IPC. Das weiße Areal zeigt die jeweiligen Startpunkte der Populationskarte, die bei mindestens 5 Probanden abgeschnitten wurde.

Auf der rechten Hemisphäre projiziert IPCa in die gleiche Region des präzentralen Gyrus. Zusätzlich bestehen Verbindungen zum oberen temporalen Gyrus. IPCm ist auf der linken Hemisphäre sehr stark mit dem hinteren Anteil des mittleren temporalen Gyrus verbunden und vergleichsweise schwach mit dem Gyrus präcentralis. Auf der rechten Seite zeigt IPCm ebenfalls viele Faserprojektionen in den präzentralen Gyrus. IPCp weist in beiden Hemisphären Verbindungen zum unteren Temporallappen auf und rechts zusätzlich zum Gyrus präcentralis.

Um die Stärke der Konnektivitäten zu quantifizieren und die Unterschiede zwischen den Arealen und Hemisphären zu untersuchen, wurden folgende 10 Zielregionen (Targets) definiert (siehe Abbildung 28): Inferior frontal gyrus (IFG), Mid frontal gyrus (MFG), Superior frontal gyrus (SFG), Precentral gyrus (PrCG), Postcentral Gyrus (PoCG), Superior Parietal Lobe (SPL), Superior temporal Gyrus (STG), Mid temporal gyrus (MTG), Inferior Temporal Gyrus (ITG), Occipital Lobe (OCC).

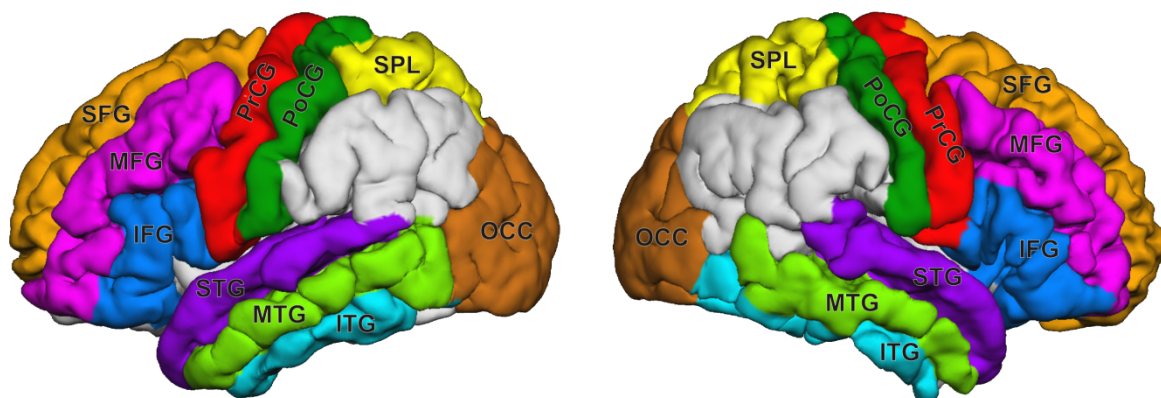


Abbildung 28: Definition der 10 Targetregionen auf der linken (links) und rechten (rechts) Hemisphäre.

Zur Quantifizierung der Verbindungsstärke zwischen den Subregionen und den Zielregionen berechnete man für alle Probanden die **Konnektivitätswerte**. Der Konnektivitätswert gibt die absolute berechnete Faseranzahl an, mit der eine Subregion und eine Targetregion verbunden sind. Allerdings kann man anhand der berechneten Faserverbindungen keine Aussage über die Richtung der Projektionen treffen. Das bedeutet, es kann keine Unterscheidung zwischen afferenten und efferenten axonalen Verbindungen getroffen werden. Zur Analyse der Konnektivitätswerte wurden Spinnendiagramme erzeugt, die in der Literatur als „connectional fingerprints“ bezeichnet werden (Johansen-Berg, 2009). Fingerprints

dienen dazu, die Beziehung zwischen Hirnregionen grafisch darzustellen (Sporns et al. 2007). Sie können dabei helfen, Hirnareale zu identifizieren, die eine zentrale Rolle im ZNS spielen. Diese haben eine besonders hohe Anzahl an Faserverbindungen zu anderen Hirnregionen, weil sie besonders viele Informationen erhalten, verarbeiten und senden. Aus Fingerprints lässt sich ablesen, wie viele berechnete Fasern von einer Subregion zu einem bestimmten Target gehen.

Das Fingerprint von IPCa (siehe Diagramm 3) zeigt, dass IPCa auf der linken Hemisphäre mit dem medialen temporalen Gyrus über mehr als 40000 Fasern verbunden ist. Die zweitstärkste Verbindung hat IPCa zum inferioren temporalen Gyrus. Auch zum superioren temporalen Gyrus liegen schwache Verbindungen vor. Weiterhin bestehen Projektionen zum prä- und postzentralen Gyrus. Auf der rechten Hemisphäre ziehen die meisten Fasern von IPCa in den Temporallappen, genauer gesagt in den Gyrus temporalis superior. Auch zum medialen und inferioren temporalen Gyrus führen Verbindungen. Genau wie auf der linken Hemisphäre ist auch die rechte Hemisphäre wieder mit dem prä- und postzentralen Gyrus verbunden. Allerdings bestehen zusätzlich noch viele Verbindungen mit dem inferioren frontalen Gyrus.

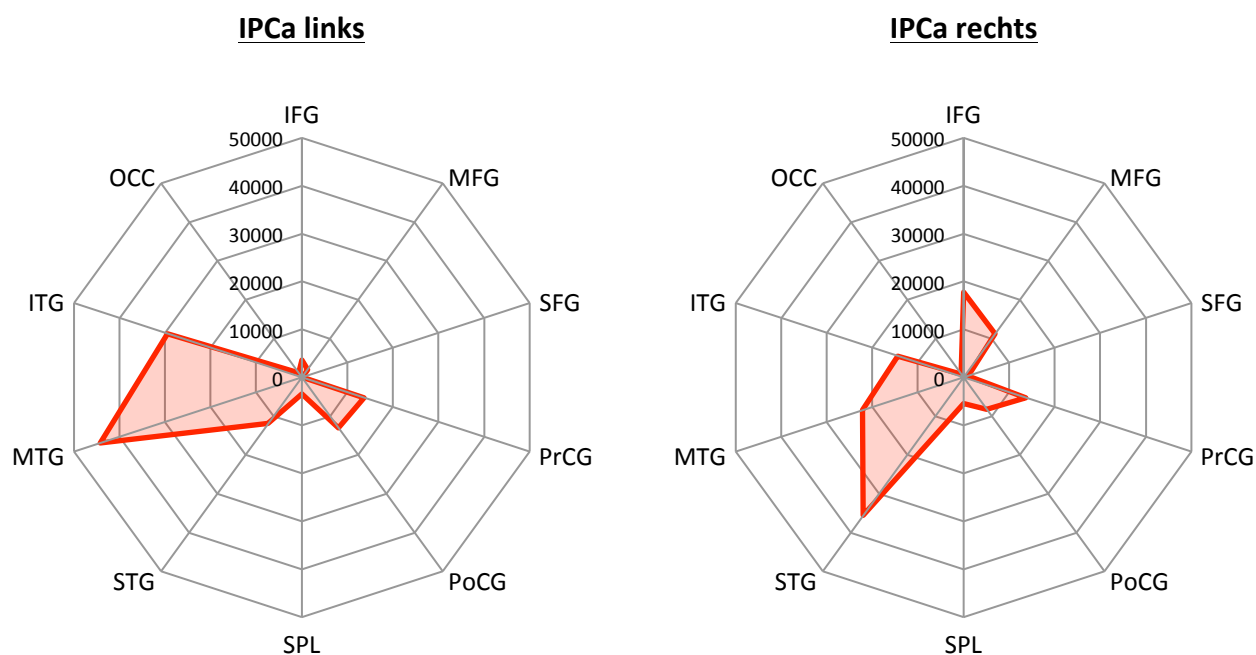


Diagramm 3: Fingerprints von IPCa. Sie geben die Anzahl der berechneten Faserverbindungen von IPCa zu den einzelnen Zielregionen an. Linke Hemisphäre (links) und rechte Hemisphäre (rechts).

Im Fingerprint von IPCm (siehe Diagramm 4) ist zu sehen, dass die meisten Verbindungen auf der linken Hemisphäre in den Temporallappen führen. Sie ziehen in den medialen und inferioren temporalen Gyrus. Auch zum superioren temporalen Gyrus, superioren parietalen Gyrus, post- und präzentralen Gyrus liegen schwache Verbindungen vor. Auf der rechten Hemisphäre besteht ebenfalls eine starke Verbindung zwischen IPCm und dem Temporallappen. Es ziehen ebenfalls die meisten Fasern in den medialen und inferioren Gyrus. Weniger Verbindungen bestehen mit dem superioren temporalen Gyrus, dem inferioren und medialen frontalen Gyrus. Zusätzlich existiert auf der rechten Hemisphäre eine starke Verbindung zwischen IPCm und dem präzentralen Gyrus. Diese ist auf der linken Seite nicht so stark ausgeprägt.

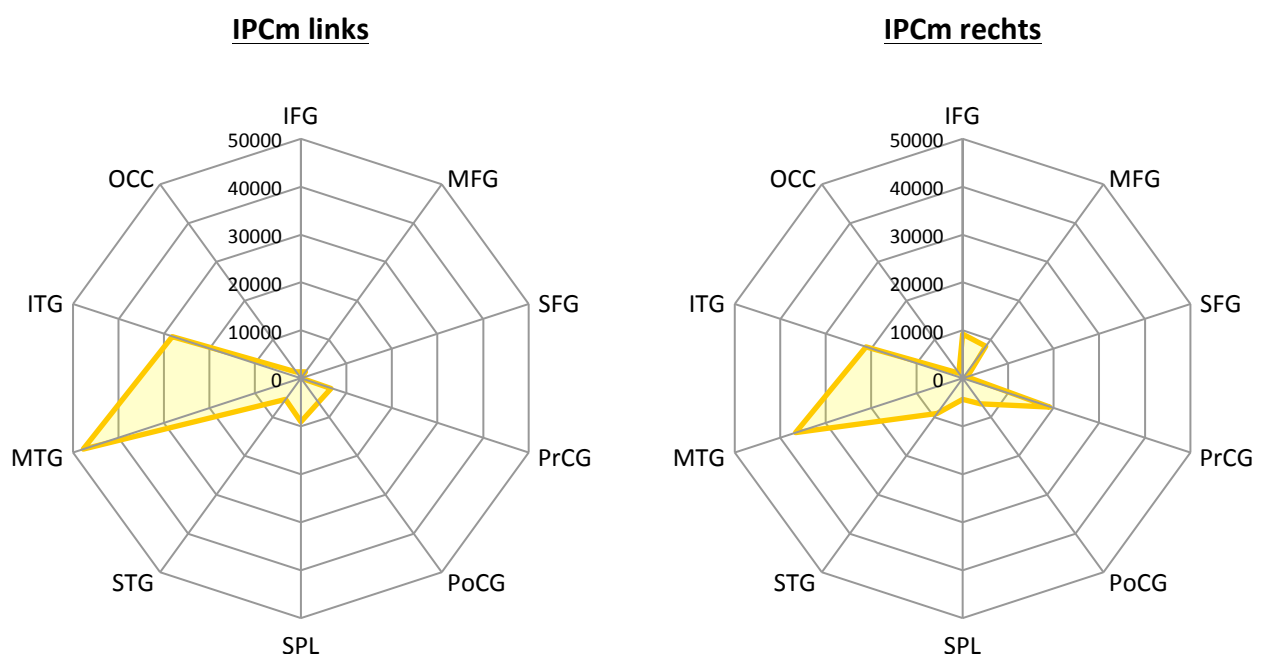


Diagramm 4: Fingerprints von IPCm. Sie geben die Anzahl der berechneten Faserverbindungen von IPCm zu den einzelnen Zielregionen an. Linke Hemisphäre (links) und rechte Hemisphäre (rechts).

Aus dem Fingerprint von IPCp (siehe Diagramm 5) lässt sich ablesen, dass auch von diesem Areal in beiden Hemisphären zahlreiche Faserverbindungen in den medialen und inferioren temporalen Gyrus ziehen. Auffällig ist die starke Verbindung mit dem superioren Parietallappen auf der linken Hemisphäre. Hingegen zeigt die rechte Seite zusätzlich noch viele Verbindungen zum post- und präzentralen Gyrus.

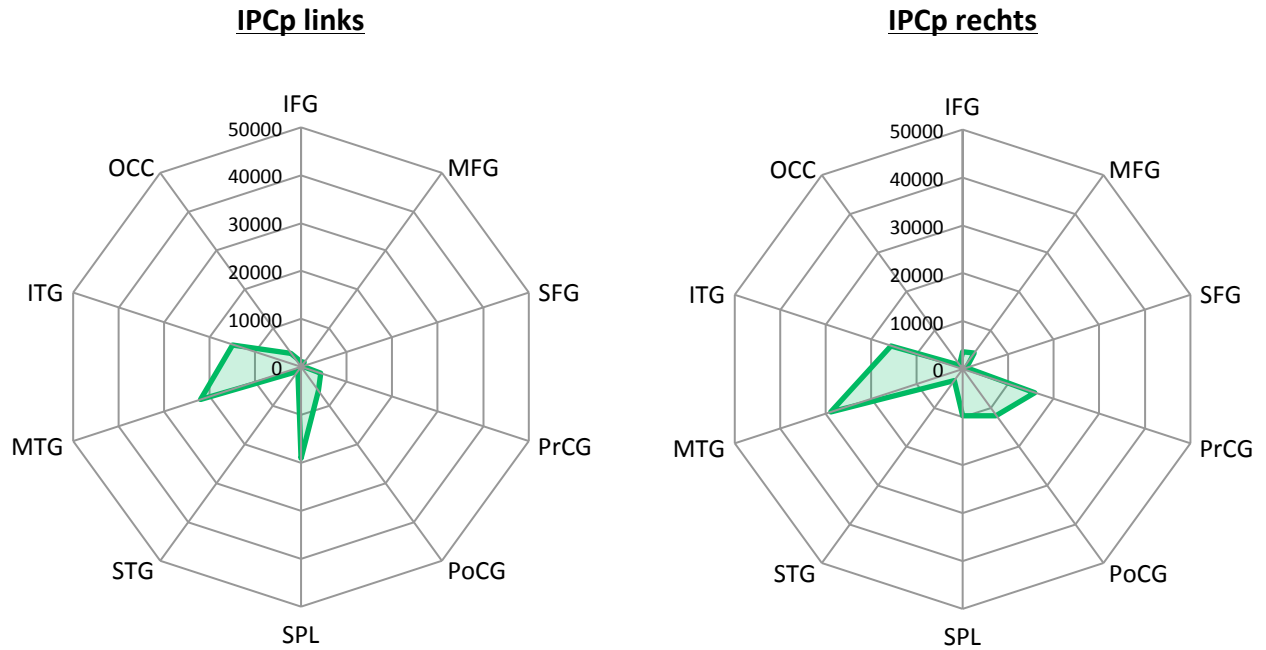


Diagramm 5: Fingerprints von IPCa. Sie geben die Anzahl der berechneten Faserverbindungen von IPCa zu den einzelnen Zielregionen an. Linke Hemisphäre (links) und rechte Hemisphäre (rechts).

Um die Verteilung der Konnektivitäten zwischen den Probanden zu veranschaulichen, wurden Boxplot-Diagramme für jede Hemisphäre erstellt (siehe Abbildung 29 und Abbildung 30). Sie geben neben der dargestellten mittleren Verbindungsstärke zusätzlich den Medianwert, die Quartile und Spannweite der Verteilung an.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass alle 3 Areale in beiden Hemisphären starke Verbindungen zum temporalen Kortex und zum superioren Parietallappen haben. In der rechten Hemisphäre gibt es starke Verbindungen von IPCp zum ventro-lateralen präfrontalen Kortex (IFG). Nur sehr schwache Verbindungen sind in beiden Hemisphären zum okzipitalen Kortex, zum dorso-lateral präfrontalen Kortex (SFG, MFG) und in der linken Hemisphäre zum ventro-lateralen präfrontalen Kortex vorhanden. Weiterhin nimmt die berechnete Faseranzahl von rostral nach kaudal ($IPC_a > IPC_m > IPC_p$) zum Gyrus temporalis superior und zum Gyrus frontalis inferior in der rechten Hemisphäre deutlich ab. Dieser Rückgang von rostral nach kaudal zum Gyrus temporalis superior ist auch auf der linken Hemisphäre zu beobachten. Hingegen nehmen auf der linken Seite die Verbindungen zum superioren Parietallappen von rostral nach kaudal zu.

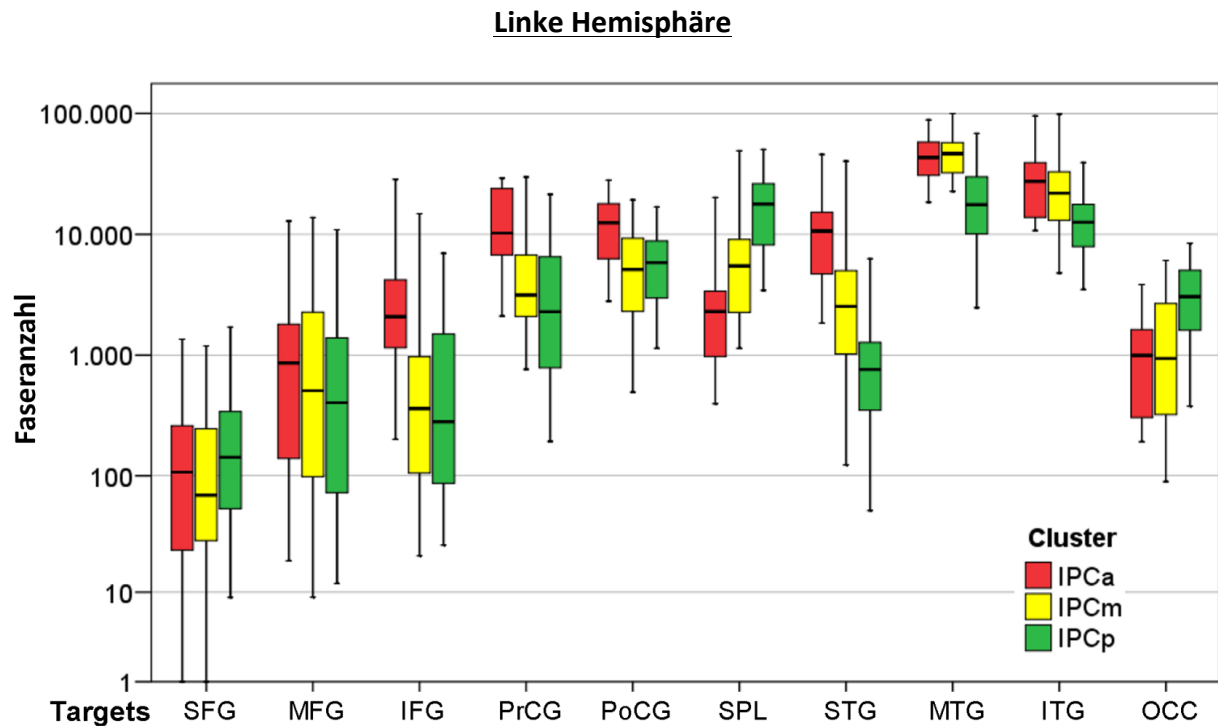


Abbildung 29: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Konnektivitätsstärke (Faseranzahl y-Achse) zwischen IPCa, IPCm, IPCp und jedem einzelnen Target (x-Achse) auf der linken Hemisphäre.

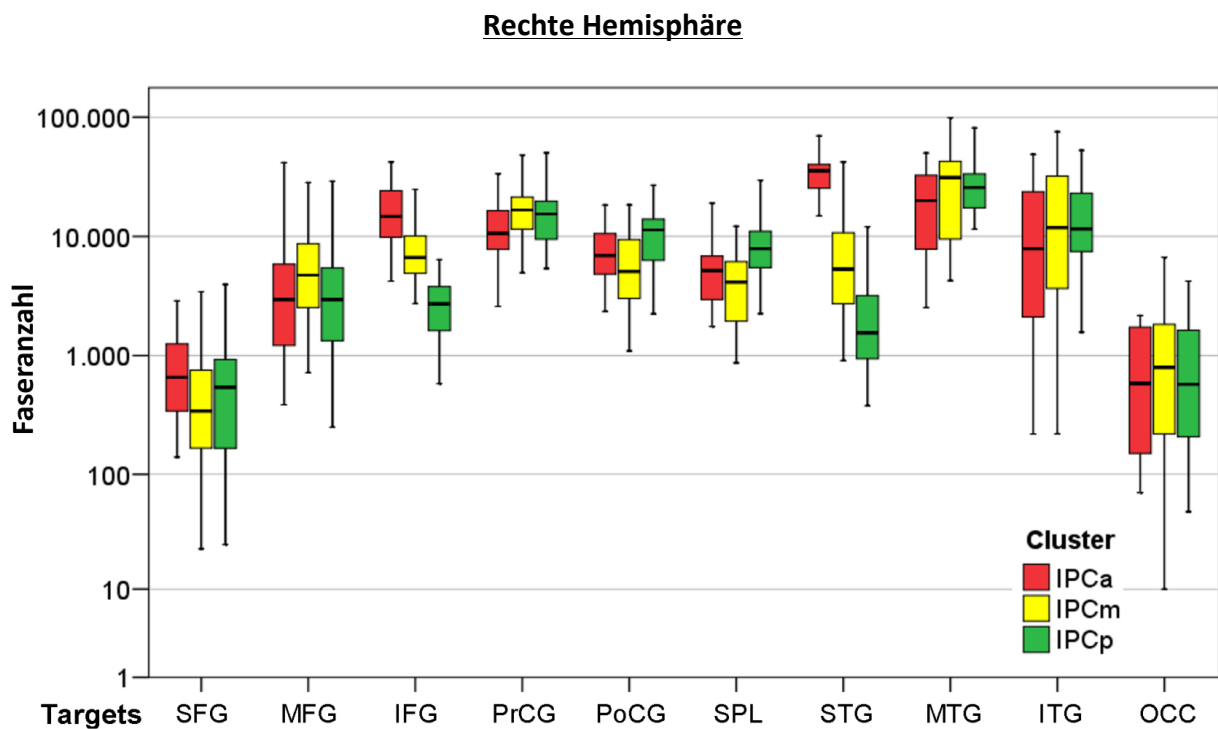


Abbildung 30: Boxplot-Diagramm zur Darstellung der Konnektivitätsstärke (Faseranzahl y-Achse) zwischen IPCa, IPCm, IPCp und jedem einzelnen Target (x-Achse) auf der rechten Hemisphäre.

Insgesamt lässt sich nach Analyse der Fingerprints und der Boxplot-Diagramme feststellen, dass sich die berechneten Faserverbindungen von IPCa, IPCm und IPCp zu den Zielregionen unterscheiden. Dabei muss hervorgehoben werden, dass der Wechsel der Faserverbindungen zwischen den Arealen nicht abrupt verläuft, sondern vielmehr einen Gradient darstellt, der von rostral nach kaudal verläuft.

3.8. Statistische Auswertung der Konnektivitäten

Das Ziel der statistischen Analyse bestand zunächst darin, zu untersuchen, ob es tatsächlich signifikante Unterschiede zwischen den Faserverbindungen von IPCa, IPCm und IPCp gibt. Zur Beantwortung dieser Fragen wurde der Friedmann-Test angewandt. In beiden Hemisphären ergibt dieser Test einen signifikanten Unterschied mit einem P-Wert $< 0,00001$ (siehe „Friedmann 1“ in Tabelle 12 und Tabelle 13). Damit wurde nachgewiesen, dass sich die berechneten von IPCa, IPCm und IPCp unterscheiden und eine Parzellierung des IPC in diese Subareale möglich ist.

In einem weiteren Schritt sollte geklärt werden, zu welchen Zielarealen sich die Faserverbindungen der Subregionen unterscheiden. Dafür wurde ebenfalls der Friedmann-Test verwendet (siehe „Friedmann 2“ in Tabelle 12 und Tabelle 13). Dieser zeigt auf der linken Hemisphäre signifikante Unterschiede in den berechneten Faserverbindungen zum Gyrus frontalis inferior, Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, superioren Parietallappen, Gyrus temporalis superior, medius, inferior und zum Okzipitallappen. Auf der rechten Hemisphäre lassen sich signifikante Unterschiede zum Gyrus frontalis inferior, superioren Parietallappen, Gyrus temporalis superior nachweisen.

Mit dem Wilcoxon-Test wurde analysiert, welche zwei Areale sich bezogen auf die gefunden Targets unterscheiden (siehe „Wilcoxon“ in Tabelle 12 und Tabelle 13). Dabei hat man alle Areale miteinander verglichen, d.h. IPCa mit IPCm, IPCa mit IPCp, IPCm mit IPCp. Auf der linken Hemisphäre unterscheiden sich **IPCa und IPCm** in ihren Faserverbindungen zum Gyrus frontalis inferior, Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, Superior parietal Lobe und Gyrus temporalis superior. Zwischen **IPCa und IPCp** gibt es Unterschiede in der Verbindung zum Gyrus frontalis inferior, Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, superioren Parietallappen, allen temporalen Gyri und Occipital Lobe. **IPCa und IPCp** unterscheiden sich in ihren Konnektivitäten zum superioren Parietallappen, zu allen temporalen Gyri und zum Okzipitallappen. Auf der rechten Hemisphäre sind signifikante Unterschiede zwischen allen 3 Arealen, d.h. **IPCa und IPCm**, **IPCa und IPCp**, **IPCa und IPCp** in den Faserverbindungen zum Gyrus frontalis inferior, superioren Parietallappen und Gyrus temporalis superior vorhanden. Insgesamt wurden signifikante Unterschiede in den Faserverbindungen zu acht Zielregionen auf der linken Hemisphäre und zu drei Zielregionen auf der rechten Hemisphäre gefunden.

Tabelle 12: Statistische Auswertung der Konnektivitäten für die linke Hemisphäre.

Friedmann 1		Linke Hemisphäre									
	P-Wert	< 0,00001									
	Signifikanz	JA									
Friedmann 2		IFG	MFG	SFG	PrCG	PoCG	SPL	STG	MTG	ITG	OCC
	P-Wert	0,00006	0,01057	0,10913	0,00008	0,00003	0,00001	0,00001	0,00006	0,00452	0,00006
	Bonferroni-Korrektur	0,00055	0,10567	1,09133	0,00079	0,00030	0,00001	0,00001	0,00064	0,04517	0,00055
	Signifikanz	JA			JA	JA	JA	JA	JA	JA	JA
Wilcoxon	IPCa-IPCM	0,00025			0,00029	0,00034	0,00220	0,00010	0,65416	0,57549	0,20433
	IPCa-IPCp	0,00220			0,00022	0,00039	0,00012	0,00009	0,00116	0,00250	0,00045
	IPCm-IPCp	0,79384			0,06195	0,39053	0,00132	0,00025	0,00132	0,01374	0,00068
	Signifikanzniveau (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)										
	IPCa-IPCM	***			***	***	**	***			
	IPCa-IPCp	**			***	***	***	***	**	**	***
	IPCm-IPCp						**	***	**	*	***

Tabelle 13: Statistische Auswertung der Konnektivitäten für die rechte Hemisphäre.

Friedmann 1		Rechte Hemisphäre									
	P-Wert	< 0,00001									
	Signifikanz	JA									
Friedmann 2		IFG	MFG	SFG	PrCG	PoCG	SPL	STG	MTG	ITG	OCC
	P-Wert	0,00001	0,15724	0,34994	0,01057	0,01500	0,00018	0,00001	0,02599	0,04285	0,38674
	Bonferroni-Korrektur	0,00001	1,57237	3,49938	0,10567	0,14996	0,00184	0,00001	0,25991	0,42852	3,86741
	Signifikanz	JA					JA	JA			
Wilcoxon	IPCa-IPCM	0,00455						0,00009			
	IPCa-IPCp	0,00009					0,01113	0,00009			
	IPCm-IPCp	0,00009					0,00045	0,00022			
	Signifikanzniveau (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$)										
	IPCa-IPCM	**						***			
	IPCa-IPCp	***					*	***			
	IPCm-IPCp	***					***	***			

Nachdem gezeigt wurde, dass in beiden Hemisphären signifikante Unterschiede in den Konnektivitäten zwischen IPCa, IPCm und IPCp existieren (siehe Diagramm 6), soll in Diagramm 6 gezeigt werden, wie groß diese Differenzen sind. Auf der linken Hemisphäre sind sie aufgrund der hohen berechneten Faseranzahl deutlich sichtbar zum Gyrus präcentralis, Gyrus postcentralis, superioren Parietallappen und zu allen temporalen Gyri. Die Unterschiede in den Verbindungen zum Gyrus frontalis inferior und zum Okzipitallappen sind aufgrund der sehr geringen Anzahl an berechneten Verbindungen in diesem Diagramm nicht sichtbar. Auf der rechten Hemisphäre sind alle gefundenen signifikanten Unterschiede eindeutig zu sehen.

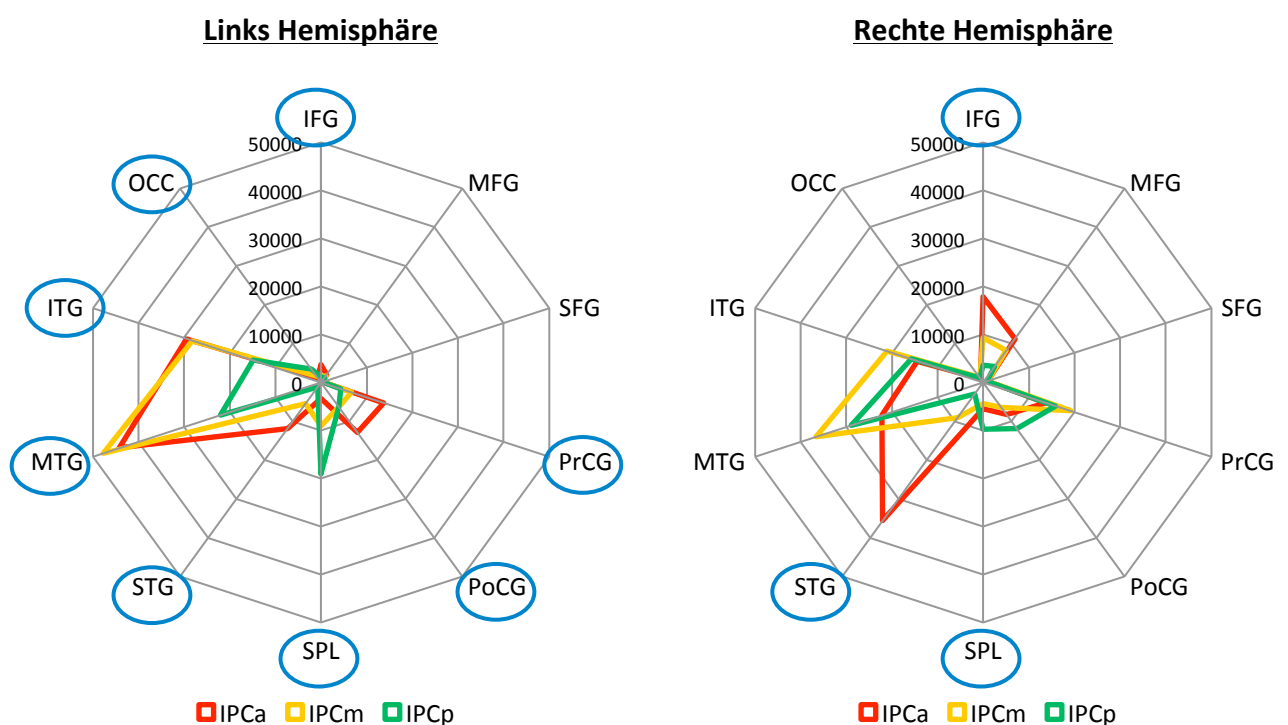


Diagramm 6: Fingerprints zum Vergleich der berechneten Faserverbindungen von IPCa, IPCm, IPCp. Statistisch signifikante Unterschiede sind blau umkreist. Linke Hemisphäre (links) und rechte Hemisphäre (rechts)

Nachdem gezeigt wurde, dass sich die 3 Areale auf der linken und rechten Hemisphäre in ihren Konnektivitäten voneinander unterscheiden, stellt sich die Frage, ob es Konnektivitäts-Unterschiede zwischen der linken und rechten Hemisphäre gibt.

3.9. Vergleich der linken und rechten Hemisphäre

Der Hemisphären-Vergleich soll zeigen, ob die Konnektivitäten des IPC auf der linken und rechten Hemisphäre unterschiedlich sind. Die statistische Analyse wurde mit dem Friedman-Test durchgeführt und Bonferroni (Faktor 30) korrigiert. Sie ergab folgende Unterschiede zwischen den Hemisphären: Die Konnektivitäten von IPCa unterscheiden sich signifikant zu vier Zielregionen (siehe Diagramm 7). In der linken Hemisphäre hat IPCa demzufolge deutlich mehr Faserverbindungen zum Gyrus temporalis medius. Dagegen gibt es auf der rechten Hemisphäre mehr Projektionen zum Gyrus temporalis superior, Gyrus frontalis superior und inferior.

Vergleich von IPCa links und rechts

IFG	0,00265
MFG	0,08462
SFG	0,00310
PrCG	23,81517
PoCG	0,33387
SPL	0,15333
STG	0,00567
MTG	0,00879
ITG	0,26902
OCC	23,8151

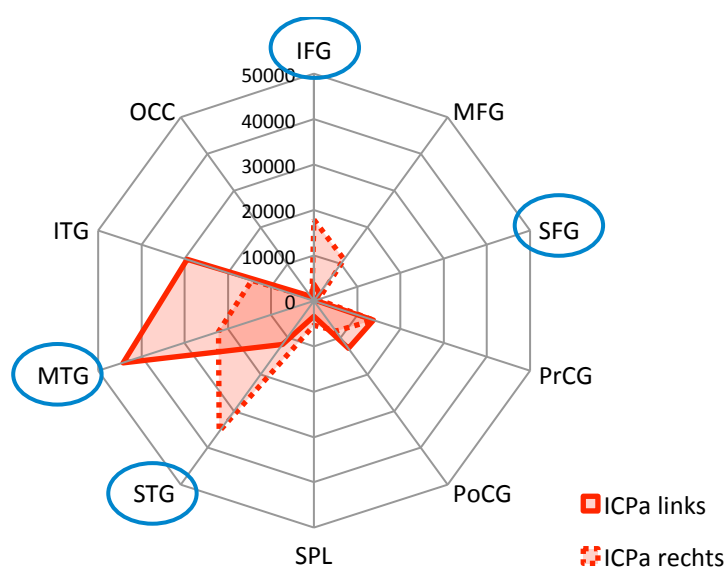


Diagramm 7: *Tabelle:* Vergleich von IPCa der linken und rechten Hemisphäre. Signifikante Unterschiede in den berechneten Faserverbindungen sind grün markiert. *Fingerprints:* Darstellung der Konnektivitäten von IPCa der linken Hemisphäre (durchgezogene Linie) und IPCa der rechten Hemisphäre (gestrichelte Linie). Signifikante Unterschiede sind blau umkreist.

IPCm weist für drei Zielareale signifikante Unterschiede in den Konnektivitäten auf (siehe Diagramm 8). Auf der rechten Hemisphäre hat IPCm eine höhere Konnektivität zum Gyrus frontalis inferior, Gyrus frontalis superior und Gyrus präcentralis.

IPCp unterscheidet sich in seinen Verbindungen signifikant zu vier Zielarealen (siehe Diagramm 9). Auf der linken Hemisphäre sind die Verbindungen zum Okzipitallappen stärker und auf der rechten Hemisphäre die Projektionen zum Gyrus frontalis inferior, medius und Gyrus präcentralis.

Vergleich von IPCm links und rechts

IFG	0,00265
MFG	0,09555
SFG	0,00265
PrCG	0,03487
PoCG	6,53871
SPL	0,75280
STG	1,85858
MTG	0,50642
ITG	5,01552
OCC	12,9914

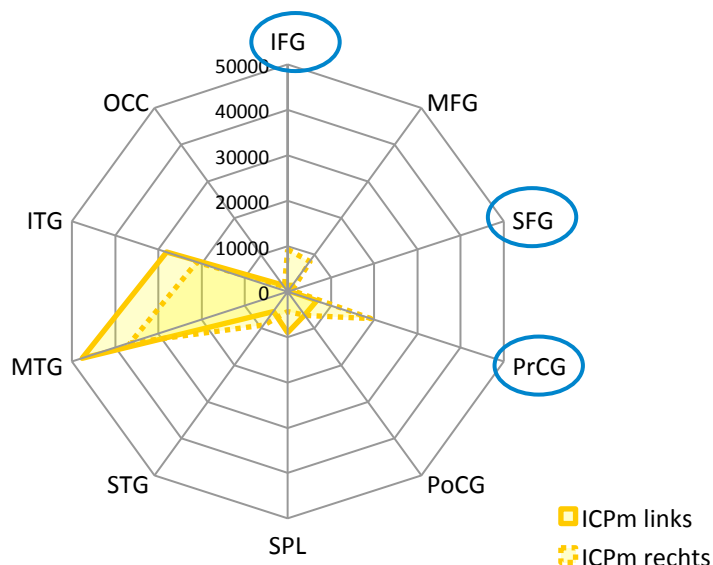


Diagramm 8: *Tabelle:* Vergleich von IPCm der linken und rechten Hemisphäre. Signifikante Unterschiede in den berechneten Faserverbindungen sind grün markiert. *Fingerprints:* Darstellung der Konnektivitäten von IPCm der linken Hemisphäre (durchgezogene Linie) und IPCm der rechten Hemisphäre (gestrichelte Linie). Signifikante Unterschiede sind blau umkreist.

Vergleich von IPCp links und rechts

IFG	0,03973
MFG	0,03056
SFG	0,24103
PrCG	0,00361
PoCG	0,13649
SPL	0,05832
STG	0,37122
MTG	1,56666
ITG	12,99144
OCC	0,01015

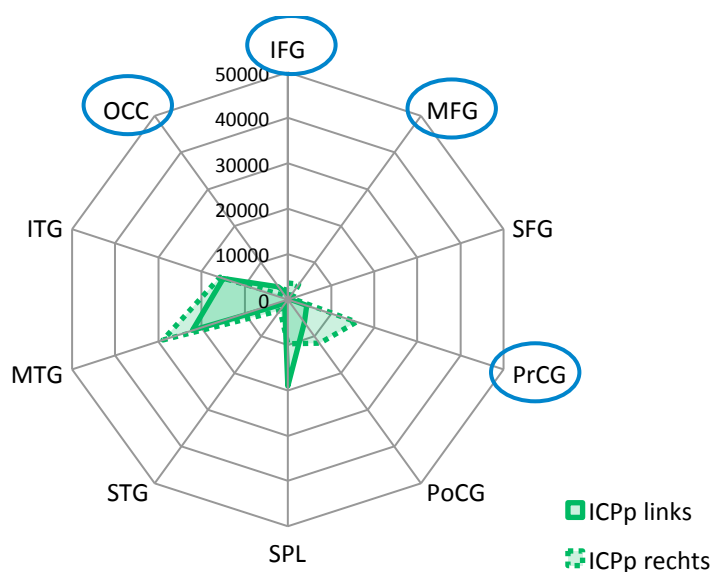


Diagramm 9: *Tabelle:* Vergleich von IPCp der linken und rechten Hemisphäre. Signifikante Unterschiede in den berechneten Faserverbindungen sind grün markiert. *Fingerprints:* Darstellung der Konnektivitäten von IPCp der linken Hemisphäre (durchgezogene Linie) und IPCp der rechten Hemisphäre (gestrichelte Linie). Signifikante Unterschiede sind blau umkreist.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Faserverbindungen von IPCa, IPCm, IPCp zu den meisten Zielregionen in beiden Hemisphären ähnlich stark ausgeprägt sind. Allerdings liegen für einige Targets auch signifikante Unterschiede vor. Es wurde nachgewiesen, dass auf der rechten Seite alle Areale stärkere Verbindungen in den Frontallappen haben als auf der linken Hemisphäre. Zusätzlich weist IPCa auf der linken Hemisphäre stärkere Verbindungen zum Gyrus temporalis medius auf, während auf der rechten Seite IPCa mehr Projektionen in den Gyrus temporalis superior hat.

4. DISKUSSION

Der IPC des Menschen kann in drei Subregionen unterteilt werden. Diese besitzen eine ähnliche Größe und haben eine rostro-kaudale Anordnung. Die Parzellierung und die Konnektivitäten waren für die meisten Probanden konsistent reproduzierbar. Die drei Regionen IPCa, IPCm und IPCp besitzen in ihren Faserverbindungen zu anderen Hirnregionen viele Gemeinsamkeiten. Dennoch wurden auch deutliche Unterschiede festgestellt. Die auffälligste Abweichung ist die Verringerung der Verbindungsstärke in den Gyrus frontalis inferior von rostral nach kaudal (besonders in der rechten Hemisphäre) und in den Gyrus temporalis superior (in beiden Hemisphären).

4.1. Zwei oder drei Regionen: Welche Parzellierung ist am geeignetsten für den IPC?

Schon lange versucht man, die einzelnen Areale des menschlichen Gehirns in weitere Subareale zu untergliedern, dies gilt auch für den IPC. Im letzten Jahrhundert wurde der IPC mehrmals parzelliert. Diese Parzellierungen weisen neben einigen Gemeinsamkeiten auch deutliche Unterschiede auf, sodass sich bisher keine eindeutige Aussage darüber treffen lässt, wie sich der IPC untergliedert.

Brodmann (1909) hat als erster daran gearbeitet, den IPC in Subregionen zu parzellieren. Er hat die Zytoarchitektur an post-mortem Hirnen untersucht. Er kam zu der Erkenntnis, dass sich der IPC aus zwei Subarealen zusammensetzt (BA 39, BA 40). Allerdings konnte in anderen Arbeiten gezeigt werden, dass sich der IPC in mehr als zwei Subareale untergliedern lässt (Vogt and Vogt, 1919, von Economo and Koskinas, 1925, Gerhardt, 1940, Sarkissov et al., 1955, Batsch, 1956, Caspers et al., 2006, Mars et al., 2011). Dabei wurden teilweise sogar die gleichen Methoden wie bei Brodmann angewandt.

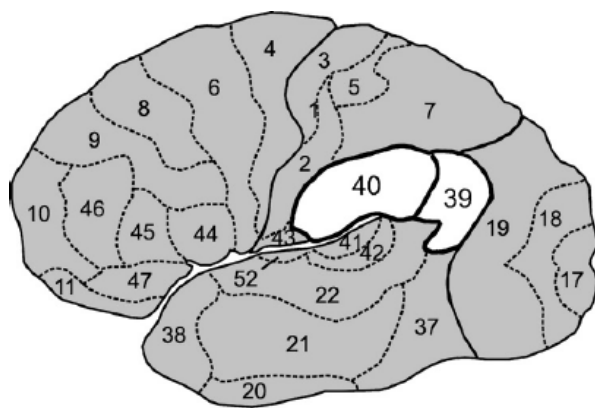
Von Economo und Koskinas (1925) haben den IPC anhand der Zytoarchitektur in sechs Regionen unterteilt. Davon liegen fünf Regionen innerhalb der von Brodmann definierten BA 40. Das sechste Areal entspricht in etwa der BA 39. Genau wie bei der Parzellierung in IPCa, IPCm, IPCp liegt bei von Economo und Koskinas eine rostro-kaudale Anordnung der Areale vor. Ebenso ist ein mittleres Areal Pfm beschrieben, welches in seiner Lokalisation dem IPCm entspricht.

Untersuchungen der Myeloarchitektur des IPC an post-mortem Gehirnen führten ebenfalls zu mehr als zwei Regionen (Vogt, 1911, Batsch, 1956). So besteht der laterale Anteil des IPC nach Vogt und Vogt (1919) aus drei Subarealen (88, 89, 90; s. Abbildung 31). Die Position von Areal 88, das am rostralen Ende des IPC liegt, stimmt mit dem Areal IPCa überein. Areal 89, welches in der Mitte liegt, könnte IPCm entsprechen und Areal 90 gleicht mit seiner Lage am kaudalen Ende dem Areal IPCp. Zu ähnlichen Ergebnissen wie Vogt und Vogt kam auch Batsch (1956). Auch er untersuchte die Myeloarchitektur des IPC und hat nur wenige Unterschiede zu Vogt und Vogt festgestellt.

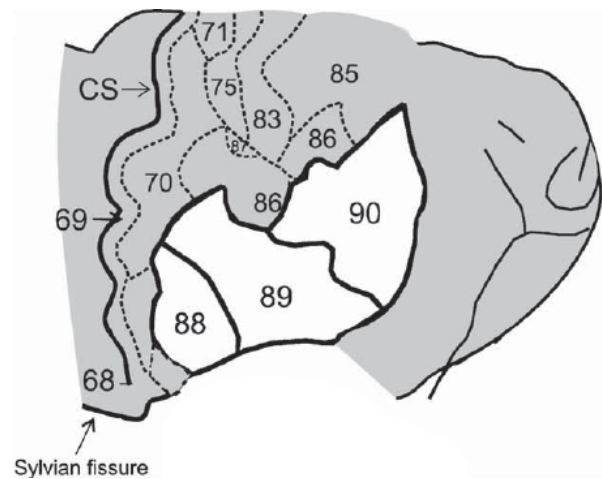
Gerhardt (1940) parzellierte den IPC ebenfalls anhand der Myeloarchitektur. Die Ergebnisse seiner Untersuchungen haben viele Gemeinsamkeiten mit der Karte von Vogt und Vogt (1919) und Batsch (1956). Jedoch reicht das Areal 88 (Nomenklatur nach Vogt) bei Gerhardt weiter auf die laterale Seite des IPC und nicht bis ins Operculum. Hinter Areal 88 befinden sich Areal 89 und 90 in rostro-kaudaler Anordnung. Zusammenfassend haben die Parzellierung von Vogt und Vogt (1919), Batsch (1956) und Gerhardt (1940) viele Gemeinsamkeiten mit den Resultaten der konnektivitätsbasierten Parzellierung in dieser Arbeit.

Sarkissov (1955) hat wie Brodmann die Zytoarchitektur des IPC analysiert. Genau wie Brodmann kam er zu dem Ergebnis, dass sich der IPC in zwei Regionen aufteilt: Areal 40 und Areal 39. Jedoch hat er in diesen Arealen noch weitere Subareale beschrieben (siehe Abbildung 31). Unter anderem unterteilte er das rostrale Areal 40 zusätzlich noch in 40p und 40i. Diese Subareale liegen zwischen dem großen Rest von Areal 40 und dem kaudalen Areal 39 und könnten mit der Region IPCm übereinstimmen. Weitere Homologien zu den Arealen 40s, 39s, 39p konnten nicht gefunden werden. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass Sarkissov lediglich zwei Gehirne analysierte und eine rein visuelle Untersuchung durchführte.

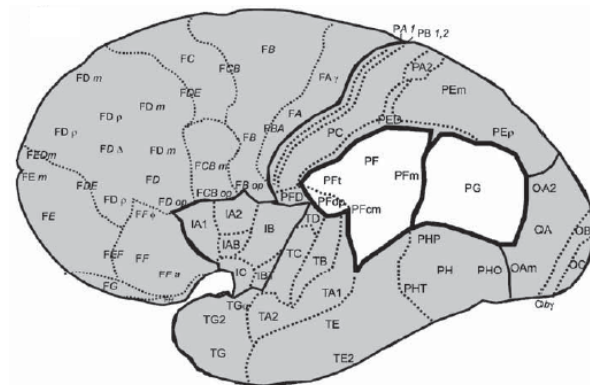
Neueste Studien über die Parzellierung des IPC stammen von Caspers (2006) und Mars (2011) (siehe Abbildung 31). Caspers Parzellierung des IPC basiert auf einer quantitativen, untersucherunabhängigen Analyse der zytoarchitektonischen Grenzen. Es wurden zehn menschliche post-mortem Gehirne untersucht. Nach histologischer Aufbereitung und Färbung der Zellen in den Hirnschnitten wurden hochauflösende digitale Fotografien angefertigt. Man analysierte die Zelldichte in den einzelnen Hirnschichten. Nach Caspers (2006) lassen sich die Grenzen zwischen den IPC-Arealen anhand der unterschiedlichen Zelldichte definieren.



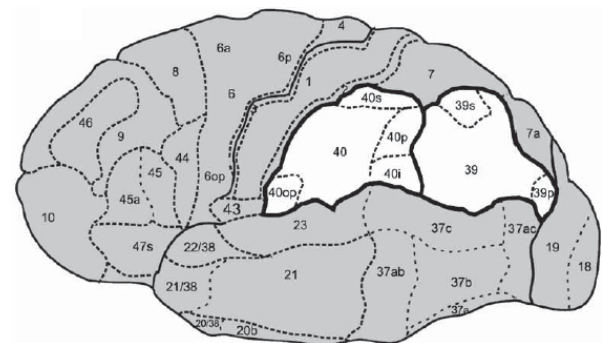
Brodman (1909)



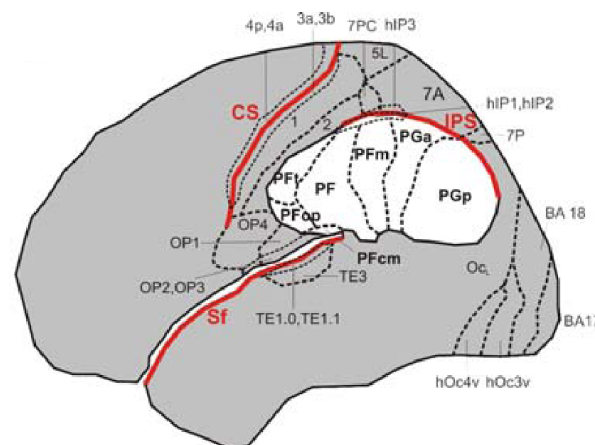
Vogt und Vogt (1919)



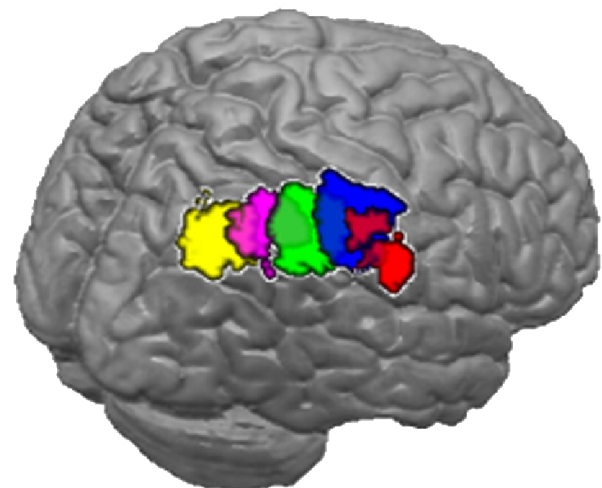
Von Economo und Koskinas (1925)



Sarkisov (1955)



Caspers und Geyer (2006)



Mars (2011)

Abbildung 31: Verschiedene Parzellierungen des IPC in zwei bis sieben Areale. (Bildquellen: Caspers et al., 2006, Seite 431; Mars et al., 2011, Seite 4090)

Auf diese Weise konnte Caspers sieben Areale innerhalb des IPC identifizieren: PF, PFcm, PFop, PFt, PFm auf dem Gyrus supramarginalis (BA 40) und PGa, PGp auf dem Gyrus angularis (BA 39). Im Vergleich mit der konnektivitätsbasierten Parzellierung in IPCa, IPCm, IPCp ist anzumerken, dass Caspers in ihrer Definition der ROI zusätzlich das parietale Operculum mit eingeschlossen hat. Die Areale PFop, PFcm, die sich im Bereich des Operculums befinden, können deshalb nicht bei einem Vergleich berücksichtigt werden. Laut Caspers (2006) lassen sich die Areale aufgrund von Gemeinsamkeiten in der Zytoarchitektur in einen rostralen Anteil (PF, PFt, PFcm, PFop) und einen kaudalen Anteil (PGa, PGb) unterteilen. Aufgrund der ähnlichen Lage, Größe und Anordnung könnte der rostrale Anteil dem Areal IPCa und der kaudale Anteil dem Areal IPCp entsprechen. Die Unterschiede in der Zytoarchitektur des rostralen und kaudalen Anteils vermischen sich im Areal PFm. Dieses befindet sich zwischen dem rostralen und kaudalen Anteil in der Mitte des IPC. Nach Caspers (2006) stellt PFm deshalb eine Art „Übergangszone“ dar. Durch seine mittige Lage und die überlappenden Eigenschaften hat PFm viele Gemeinsamkeiten mit IPCm. Aus diesem Grund könnte PFm analog zum Subareal IPCm betrachtet werden. Die Areale gehen bei Caspers kontinuierlich ineinander über und nicht abrupt. Dies ist in Übereinstimmung mit den Beobachtungen in dieser Arbeit. Ebenso konnten auch in Caspers Parzellierung keine makroanatomischen Landmarken als Grenze zwischen den Regionen gefunden werden. Insgesamt bleibt festzustellen, dass trotz der höheren Anzahl an Arealen die Parzellierung von Caspers bei genauerer Betrachtung die Ergebnisse der konnektivitätsbasierten Parzellierung bestätigt. Es muss aber angemerkt werden, dass anhand der Zytoarchitektur eine weitere Unterteilung des rostralen Anteils in PF, PFt und des kaudalen Anteils in PGa, PGb möglich ist. Caspers (2011) hat mit Hilfe von DTI die Verbindungen dieser zytoarchitektonisch bestimmten Areale berechnet und deren Unterschiede untersucht (siehe Kapitel 4.2.).

Mars (2011) hat den IPC der rechten Hemisphäre in fünf Subareale unterteilt. Er untersuchte dazu acht Probanden. Ähnlich wie bei Caspers, muss beim Vergleich der Ergebnisse die unterschiedliche ROI-Definition bedacht werden: Mars hat die ROI des IPC deutlich größer definiert als die ROI in dieser Studie. Er hat bei der Datenerhebung sowohl das parietale Operculum (siehe Caspers) als auch den vorderen Teil des Okzipitallappens in die ROI mit einbezogen. Tatsächlich ergeben diese beiden Anteile zwei von fünf Arealen. Weiterhin beruht die Parzellierung von Mars nicht nur auf den Faserverbindungen des IPC, sondern zusätzlich spielt auch die Kompaktheit der Areale im Parzellierungsalgorithmus eine Rolle.

Schließlich bleibt anzumerken, dass Mars lediglich nur die rechte Hemisphäre untersucht hat und dies nur bei acht Probanden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, besitzen die von Mars identifizierten Subregionen ebenfalls eine rostro-kaudale Anordnung.

Zusammenfassend muss man feststellen, dass sich die Frage, ob sich der IPC in zwei, drei oder mehr Regionen untergliedern lässt, nicht abschließend beantwortet werden kann. Obwohl der IPC auf der Kortexoberfläche ein definiertes Areal darstellt, muss man annehmen, dass er sich nicht in eine feste Anzahl eindeutig abgrenzbarer Subregionen unterteilen lässt. Stattdessen ist die Parzellierung des IPC vielmehr eine Frage, welches Kriterium dazu benutzt wird, mit welcher Methode man es untersucht und wie genau diese Analyse erfolgt. Je nachdem, ob man den IPC anhand der Zytoarchitektur, Myeloarchitektur oder seinen Verbindungen mittels DTI bzw. Tract-Tracing untersucht, variiert die Anzahl der Subregionen sowie deren Lokalisation und Grenzen. Weiterhin spielt es eine Rolle, auf welchem Strukturlevel man den IPC parzelliert. Dass eine Parzellierung anhand der Zytoarchitektur oder der Myeloarchitektur mit einer Parzellierung, die auf mittellangen und langen Assoziationsfasern basiert, übereinstimmt, ist eher unwahrscheinlich. Denn auf der einen Seite erfolgt die Parzellierung aufgrund von Unterschieden in der Mikroanatomie und auf der anderen Seite anhand der berechneten Faserverbindungen.

Aber welche Anzahl an Subregionen ist anhand der Faserverbindungen am ehesten zutreffend? Um diese Frage zu beantworten, muss definiert werden, was man unter einer optimalen Parzellierung versteht. Diese ist durch zwei Kerneigenschaften charakterisiert: Hohe anatomische Gültigkeit und viel Informationsgehalt. Eine hohe anatomische Gültigkeit liegt vor, wenn die Areale der Parzellierung innere Kohärenz aufweisen und in ihrer räumlichen Anordnung und Größe reproduzierbar über mehrere Probanden sind. Einen hohen Informationsgehalt besitzt eine Parzellierung, wenn sie ein Kortexareal detailliert beschreibt, d.h. wenn sie eine hohe Anzahl an Arealen aufweist, die über viele Probanden reproduzierbar sind. Parzelliert man hingegen ein Kortexareal in viele Areale, die nicht in anderen Probanden reproduzierbar sind, so zeigt man lediglich die Unterschiede zwischen den einzelnen Probanden oder Variabilität in den Messungen, aber keine allgemeingültige Parzellierung für eine Population. Basierend auf diesen Überlegungen und unter Berücksichtigung, dass es bei dieser Arbeit um eine konnektivitätsbasierte Parzellierung anhand von DTI-Daten handelt, lässt sich abschließend feststellen, dass eine Unterteilung des IPC in **drei Subareale** am geeignetsten ist.

4.2. Welche Konnektivitäten charakterisieren den IPC?

Zusammenfassend haben alle drei Subareale in **beiden Hemisphären** starke Verbindungen mit dem temporalen Kortex und mit dem superioren Parietallappen. Die rechte Hemisphäre zeigt zahlreiche Verbindungen zwischen IPCp und dem ventro-lateralen präfrontalen Kortex (IFG). Nur sehr schwache Verbindungen sind in **beiden Hemisphären** mit dem okzipitalen Kortex, dem dorso-lateral präfrontalen Kortex (SFG, MFG) und in der linken Hemisphäre mit dem ventro-lateralen präfrontalen Kortex vorhanden. Weiterhin gibt es eine deutliche Abnahme der berechneten Faseranzahl von rostral nach kaudal ($IPCa > IPCm > IPCp$) zum Gyrus frontalis inferior und zum Gyrus temporalis superior in der **rechten Hemisphäre**. Diese Abnahme von rostral nach kaudal zum Gyrus temporalis superior ist auch in der **linken Hemisphäre** zu beobachten. Hingegen nehmen in der linken Seite die Verbindungen zum superioren Parietallappen von rostral nach kaudal zu. Aktuelle Studien von Caspers (2011) und Mars (2011) haben neben der Parzellierung des IPC auch teilweise die Faserverbindung des IPC zu anderen Hirnregionen analysiert.

Caspers (2011) hat ebenfalls die Konnektivitäten des IPC mittels DTI untersucht. Sie hat nachweisen können, dass der rostrale Anteil des IPC starke Verbindungen in den inferior frontalen Gyrus und somatosensorischen Kortex hat. Dies wurde insbesondere für die rechte Hemisphäre bestätigt. Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen findet auch Caspers (2011) einen Gradienten in der Verbindungsstärke des IPC zu einigen Targets von rostral nach kaudal: Rostral hat der IPC vor allem Verbindungen in den somatosensorischen Kortex und in den superioren parietalen Lappen, während der kaudale Teil des IPC vor allem in den Temporallappen projiziert. Beim Vergleich der Hemisphären findet Caspers (2011), dass die rechte Hemisphäre stärkere Verbindungen in den inferioren frontalen Gyrus hat als die linke Hemisphäre. Es sei erwähnt, dass Caspers (2011) die Seed- und Targetregionen anders definiert hat, als es bei der klassischen konnektivitätsbasierten Parzellierung üblich ist. So hat Caspers (2011) die Seedregionen nicht anhand ihrer Konnektivitäten festgelegt, sondern eine zytoarchitektonische Parzellierung des IPC als Grundlage genommen. Weiterhin werden bei der klassischen konnektivitätsbasierten Parzellierung alle Verbindungen einer Region zum gesamten übrigen Kortex geprüft. Stattdessen hat Caspers im Vorfeld einige Kortexregionen gezielt ausgewählt und als Targets definiert.

Mars (2011) hat die Verbindungen des IPC anhand der funktionellen resting-state Konnektivität untersucht. Analog zu den vorliegenden Ergebnissen, wurde nachgewiesen, dass das

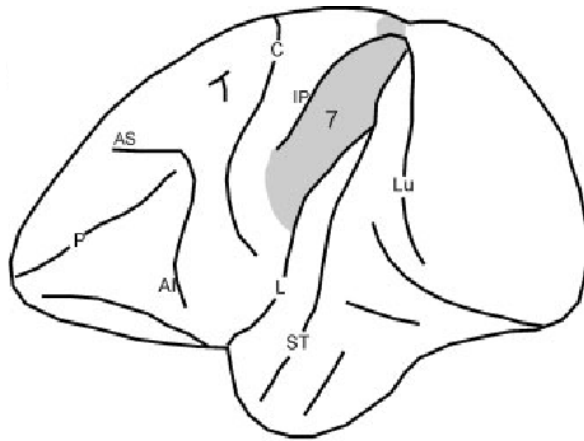
vorderste IPC-Areal starke Verbindungen in den ventralen prämotorischen Kortex besitzt. Dies entspricht den gefundenen Konnektivitäten von IPCa in den inferioren frontalen Gyrus.

4.3. Vergleich von Mensch und Makaken

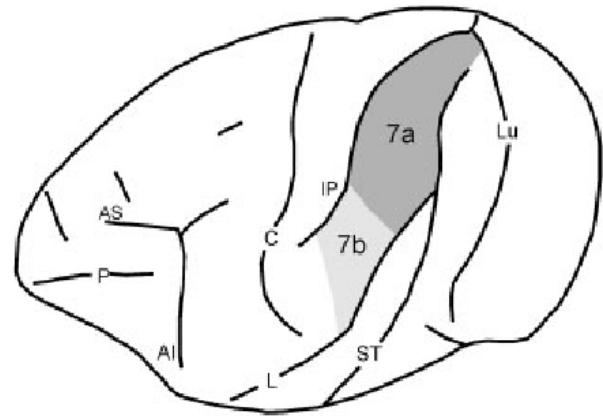
4.3.1. Homologien in der Parzellierung des IPC

Es wurde gezeigt, dass der IPC des Menschen in drei Subregionen unterteilt werden kann, die eine rostro-kaudale Anordnung aufweisen. In verschiedene Studien wurde der IPC des Makaken parzelliert. Schon Brodmann (1909), Vogt und Vogt (1919) und von Bonin und Bailey (1947) haben versucht, den IPC des Makaken zu parzellieren (siehe Abbildung 32). Brodmann hat dem gesamten IPC die Area 7 zugewiesen, während Vogt und Vogt als auch Bonin und Bailey den IPC in zwei Areale untergliedert haben: ein rostral und ein kaudal liegendes Areal mit den Bezeichnungen 7a und 7b (Vogt und Vogt) bzw. PF und PG (von Bonin und Bailey). Aktuellere Studien haben nachgewiesen, dass der IPC des Makaken in drei Areale untergliedert werden kann. Nach zytoarchitektonischen (Pandya and Seltzer, 1982, Gregoriou et al., 2006), Tract-Tracing (Rozzi et al., 2006) und elektrophysiologischen Untersuchungen (Rozzi et al., 2008) kann der IPC des Makaken in die Areale PF, PFG und PG eingeteilt werden. Im Folgenden soll auf diese neueren Studien eingegangen und mit den Ergebnissen der konnektivitätsbasierten Parzellierung beim Menschen verglichen werden.

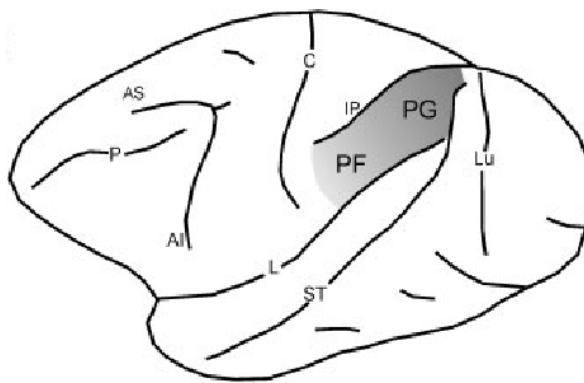
Pandya und Seltzer (1982) haben den IPC von 11 Rhesusaffen anhand der Zytoarchitektur untersucht. Den Affen wurde eine Tritium-markierte Aminosäure (H^3 -Leucin/Prolin) in den parietalen Kortex injiziert. Nach drei bis sechs Monaten weiterer Überlebenszeit analysierte man die Zytoarchitektur der Kortexschichten in den Koronarschnitten autoradiographisch. Anhand der unterschiedlichen Dicke der Kortexschichtung, Zelldichte und Zellgröße konnte der IPC in vier Regionen auf der lateralen Seite und im Bereich des parietalen Operculums in zwei weitere Regionen untergliedert werden. Areal **PF** ist das vorderste Areal. Es liegt direkt hinter dem postzentralen Gyrus. Laut Pandya und Seltzer (1982) sind in diesem Areal die



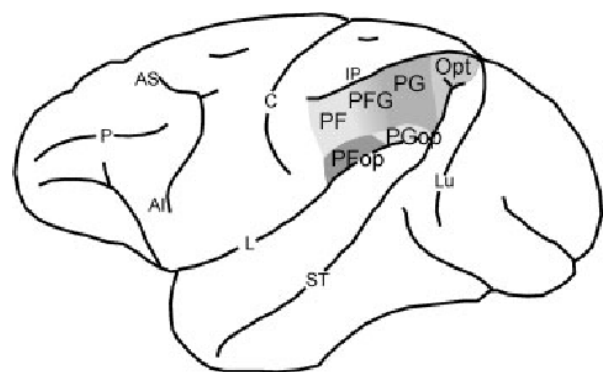
Brodman (1909)



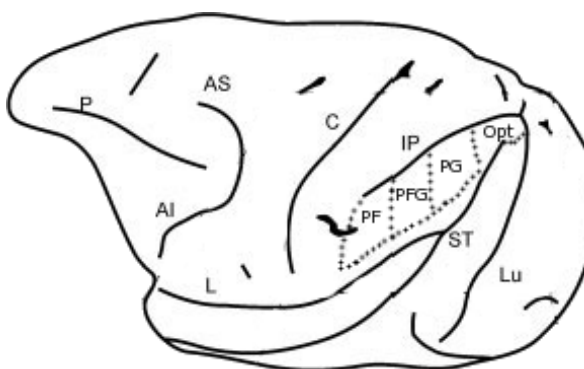
Vogt und Vogt (1919)



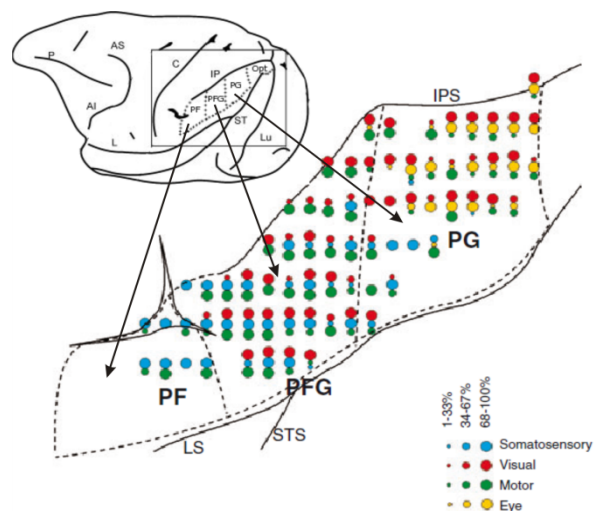
Von Bonin und Bailey (1947)



Pandya und Seltzer (1982)



Gregoriou (2006)



Rozzi (2008)

Abbildung 32: Parzellierungen des IPC beim Makaken. (Bildquelle: Gregoriou et al., 2006, Seite 423, Rozzi et al., 2008, M2, Seite 1574)

Neuronen der dritten Kortexschicht sehr dicht zusammen und es sind viele Pyramidenzellen vorhanden. Die vierte Schicht ist vergleichsweise dünn. Kaudal von PF ist das Areal **PFG** lokalisiert. Es ist eine Übergangszone zwischen PF und PG und enthält mehr Zellen, sowie eine deutlichere Schichteinteilung. Areal **PG** bildet das kaudale Ende des IPC. Die zweite und sechste Schicht sind in diesem Areal deutlich abgrenzbar. Die dritte Schicht enthält dichte große Pyramidenzellen. Die vierte Schicht ist dünn und besitzt kleine Granularzellen. Von PF über PFG nach PG nimmt die Zelldichte immer mehr zu, die Neuronen in der dritten und fünften Kortexschicht sind deutlicher sichtbar und die zweite, vierte und fünfte Schicht sind zunehmend demarkiert (Pandya und Seltzer, 1982). Zusätzlich zu PF, PFG und PG wurde am Übergang zum Okzipitallappen das Areal Opt gefunden. Es besitzt im Gegensatz zu PG keine großen Pyramidenzellen in Schicht drei, und obwohl Schicht fünf sehr breit ist, haben die Zellen nur eine kleine bis mittlere Größe. Zudem konnte das parietale Operculum in die beiden Regionen PFop und PGop eingeteilt werden. Rozzi (2006) kam in seinen Tract-Tracing Studien an sechs Makaken zu ähnlichen Ergebnissen wie Pandya und Seltzer (1982). Rozzi (2006) konnte den lateralen IPC ebenfalls in PF, PFG, PG und Opt parzellieren. Damit bestätigt er die Parzellierung von Pandya und Seltzer (1982).

Obwohl beim Rhesusaffen sechs Subareale beschrieben wurden (PF, PFG, PG, Opt, PFop, PGop), sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen vom Menschen in dieser Arbeit. Zunächst müssen die Unterschiede in der ROI-Definition bedacht werden. Nach Pandya und Seltzer (1982) liegt die Region Opt „zwischen dem parietalen (PG; Area 7) und okzipito-temporalen (OA; Area 19) Kortex“. Damit kann dieses Subareal nicht eindeutig dem IPC zugeordnet werden. Die Region Opt war nicht Teil der ROI-Definition in dieser Arbeit, weil diese sich ausschließlich auf den IPC beschränkt. Dies bedeutet, dass die kaudale Grenze nicht wie bei Pandya und Seltzer (1982) in den Okzipitallappen hineinreicht. Die beiden anderen Areale PFop und PGop befinden sich im Bereich des parietalen Operculums. Dies war ebenfalls nicht Bestandteil der ROI-Definition in der vorliegenden Studie. Betrachtet man die Ergebnisse von Pandya und Seltzer (1982) ausschließlich für den lateralen IPC, d.h. ohne die okzipito-temporale Übergangszone und ohne das parietale Operculum, so wurden drei unterschiedliche Areale gefunden: PF, PFG, PG. Dies wäre ähnlich einer Parzellierung des menschlichen IPC in IPCa, IPCm, IPCp.

Gregoriou (2006) hat Zytoarchitektur, Myeloarchitektur und Immunreaktion auf Antikörper des IPC in 28 Hemisphären von 17 Makaken untersucht. Innerhalb des IPC wurden folgende

vier Regionen identifizieren: PF, PFG, PG und Opt. Dabei entspricht PF dem am weitesten rostral und Opt dem am weitesten kaudal liegenden Areal. Das Opt Areal liegt dabei wieder am apikalen Ende des IPC, d.h. am Übergang zum Okzipitallappen. Wie auch beim Vergleich mit Pandya und Seltzer (1982) lässt sich das Nichtvorhandensein von Opt in dieser Arbeit damit erklären, dass dieser Abschnitt außerhalb der gewählten ROI-Definition liegt. Die vier Regionen besitzen allerdings ebenfalls eine rostro-kaudale Anordnung, genau wie IPCa, IPCm, IPCp. Nach Gregoriou (2006) ist das vorderste Areal PF durch seine großen Pyramidenzellen in Schicht drei gekennzeichnet. Areal PFG unterscheidet sich von PF durch die deutlicher hervortretende Schicht fünf und die großen Pyramidenzellen. Im Vergleich zu PF und PFG ist Areal PG durch seine Homogenität charakterisiert. Es enthält keine großen Pyramidenzellen in Schicht drei und fünf wie die beiden anderen Areale. Das am weitesten kaudal liegende Areal Opt ist durch unterschiedlich große Zellen in Schicht drei und die deutlich sichtbare Schicht fünf gekennzeichnet. Genau wie IPCa, IPCm und IPCp grenzen PF, PFG und PG ventral an die Areale des parietalen Operculums. Der Übergang zwischen PF, PFG und PG ist kontinuierlich, was ebenfalls auch für IPCa, IPCm und IPCp zutrifft. Nach Gregoriou (2006) gibt es keine scharfen Grenzen zwischen den Regionen. Von rostral nach kaudal nimmt die Größe der Zellen in Schicht drei und Schicht fünf immer mehr ab. Alle Areale besitzen mit 4-5 mm etwa die gleiche Größe (außer Opt 6-8 mm). Auch IPCa, IPCm und IPCp weisen eine sehr ähnliche Größe auf. Die Studie von Gregoriou (2006) bestätigt die Ergebnisse von Pandya und Seltzer (1982). Allerdings hatten Pandya und Seltzer (1982) das Areal PFG noch als Übergangszone beschrieben. Gregoriou (2006) konnte hingegen nachweisen, dass es sich bei PFG um ein eigenständiges Areal handelt. Es lässt sich von seinen Nachbarregionen PF und PG abgrenzen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte in allen Probanden dieses Übergangsareal (IPcm) identifiziert und von seinen Nachbararealen (IPCa, IPCp) abgegrenzt werden.

Rozzi (2008) hat den IPC des Makaken nach funktionellen Gesichtspunkten anhand von elektrophysiologischen Experimenten in drei Subregionen parzelliert: PF, PFG, PG. Dabei untersuchte Rozzi (2008) den IPC von zwei Affen mittels Mikroelektroden. Dabei wurden die elektrischen Antworten der Neuronen auf sensorische, motorische und visuelle Stimuli registriert. Laut Rozzi (2008) kann jedem zytoarchitektonisch abgrenzbarem Areal eine motorische, sensorische und visuelle Antwort zugeordnet werden. Die identifizierten Areale sind rostro-kaudal somatotopisch angeordnet: Nach Rozzi (2008) ist PF zuständig für

zielgerichtete motorische Bewegungen des Mundes wie z.B. Kauen, Beißen, Lecken, Saugen und für die Wahrnehmung von sensorischen Stimuli im Bereich von Gesicht und Mund. Die Neuronen in PFG sind für zielgerichtete motorische Bewegungen der Hand verantwortlich, vor allem für das Greifen und auch für die sensorischen Stimuli an Hand und Mund. Hingegen steuern die Neuronen im Areal PG die Bewegung des Armes z.B. das Ergreifen von Gegenständen. Die Arbeit von Rozzi (2008) zeigt, dass der IPC des Makaken und der des Menschen sehr ähnlich sind. So weist seine funktionelle Parzellierung in drei Areale mit rostro-kaudaler Anordnung starke Ähnlichkeit zur konnektivitätsbasierten Parzellierung des IPC auf.

Die Untersuchungen von Pandya und Seltzer (1982), Gregoriou (2006) und Rozzi (2008) über den IPC des Makaken weisen viele Gemeinsamkeiten auf. Sie konnten durch Analyse der Zytoarchitektur, Myeloarchitektur und Funktion zeigen, dass der IPC des Makaken in die Areale PF, PFG, PG und gegebenenfalls Opt unterteilt werden kann. Die Parzellierung des Makaken weist viele Gemeinsamkeiten mit der konnektivitätsbasierten Parzellierung des menschlichen IPC auf. Beide Parzellierungen sind in Anzahl, Größe, Anordnung der Areale sehr ähnlich. Die Übereinstimmung der Parzellierung von Mensch und Affe kann als Bestätigung für die Untergliederung des menschlichen IPC in drei Regionen angesehen werden. Daraus ergibt sich die Frage, ob es Gemeinsamkeiten und Unterschiede in den Faserverbindungen des IPC zwischen Mensch und Affe gibt.

4.3.2. Homologien in den Konnektivitäten des IPC

Für den Vergleich der Konnektivitäten des IPC beim Mensch und Makaken wurden die Faserverbindungen des Makaken anhand der vorhandenen Literatur ausgewertet. In Abbildung 33 sind die Parzellierung des menschlichen IPC und die homologen Regionen PF, PFG, PG des Makaken eingezeichnet. Zur Verdeutlichung von Gemeinsamkeiten und Unterschieden in den Konnektivitäten sind die Verbindungen der drei Areale von beiden Spezies gegenübergestellt. Die Konnektivitäten des Makaken IPC, die in der Abbildung enthalten sind und in der Diskussion besprochen werden, stammen aus verschiedenen Arbeiten (Pandya and Seltzer, 1982, Petrides and Pandya, 1984, Andersen et al., 1990, Rizzolatti et al., 1998, Rozzi et al., 2006, Schmahmann and Pandya, 2006, Schmahmann et al., 2007). Sie sollen nun beispielhaft an den Daten von Rozzi (2006) besprochen werden.

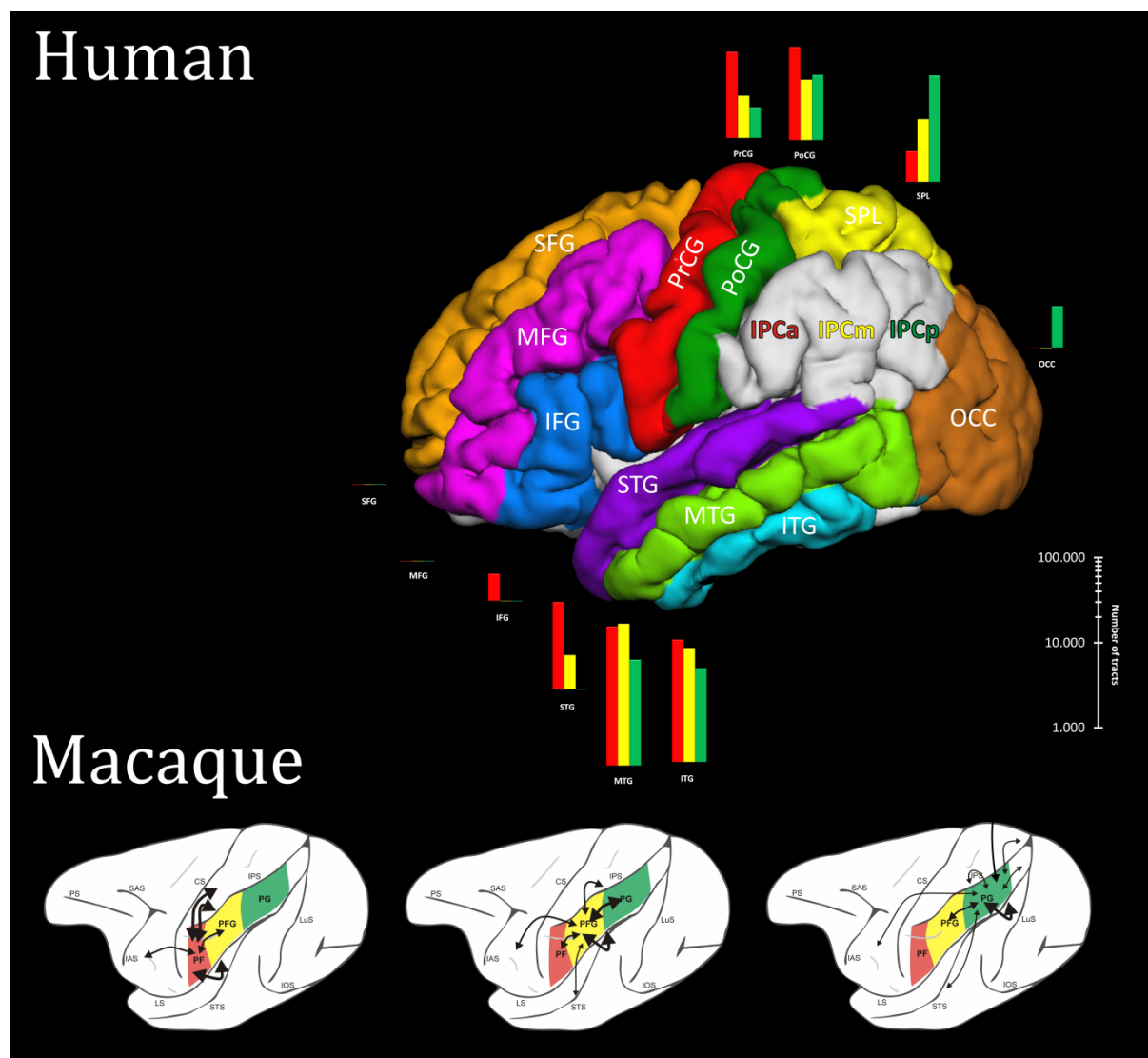


Abbildung 33: Darstellung der Parzellierung und Konnektivitäten von IPCa, IPCm, IPCp beim Menschen (oben) und PF, PFG, PG beim Makaken (unten).

Rozzi (2006) hat die Konnektivitäten des Makaken anhand von klassischem Tract-Tracing untersucht. Er injizierte in den IPC von sechs Makaken einen Tracer. Die Affen blieben für einen weiteren Monat am Leben, sodass sich der Tracer entlang der Axone ausbreiten kann. Rozzi (2006) fertigte Hirnschnitte des IPC an, welche histologisch aufbereitet und analysiert wurden. Nach seinen Untersuchungen sind beim Makaken die Areale PF, PFG und PG mit den Arealen F4 und F5 im lateralen prämotorischen Kortex verbunden. Weiterhin existieren Verbindungen in den superior parietalen Kortex. Beim menschlichen IPC ist das ähnlich. Es gibt Faserverbindungen von IPCa, IPCm, IPCp zum Gyrus frontalis inferior. Dieser entspricht nach Brodmann dem Areal 44, welches homolog zum Areal F5 beim Makaken ist. Außerdem stehen alle Areale auch beim Menschen mit dem superioren parietalen Kortex in Verbin-

dung. Auffällig ist, dass sowohl beim Menschen als auch beim Makaken der kaudale Anteil des IPC (IPCp bzw. PG) die stärksten Verknüpfungen zum superioren Parietallappen hat. Der rostrale Anteil des IPC (IPCa bzw. PF) ist hingegen in beiden Spezies von allen drei Regionen am stärksten mit dem somatosensorischen Kortex verbunden.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen Mensch und Makaken liegen in den Konnektivitäten zum Temporallappen vor: Rozzi (2006) konnte beim Makaken nur vergleichsweise schwache Verbindungen zum Temporallappen nachweisen. Die gefundenen Verbindungen verlaufen vor allem vom kaudalen IPC zum superioren temporalen Gyrus. Schmahmann (2006, 2007) beschreibt ebenfalls nur eine schwache Verbindung zwischen IPC und dem superioren temporalen Gyrus. Im Unterschied zu Rozzi (2006) hat er Tract-Tracing (Schmahmann and Pandya, 2006) und Diffusions-Spektrum-Bildgebung (Schmahmann et al., 2007) für die Analyse verwendet. Vergleicht man nun die Verbindungen des Affen mit denen beim Menschen, so wird deutlich, dass der humane IPC wesentlich stärkere Faserbahnen in den temporalen Kortex aufweist. Alle drei Regionen des IPC haben ausgeprägte Projektionen in den temporalen Kortex.

Wie sind die Unterschiede in den Verbindungen des IPC zum Temporallappen interpretierbar?

Die stärkste Verbindung zwischen IPC und dem Temporallappen ist beim Menschen das posteriore Segment des Fasciculus arcuatus im Gyrus angularis (Catani et al., 2005). Im Fasciculus arcuatus verläuft ein Großteil der Fasern vom Temporalkortex zum parietalen und frontalen Kortex. In der linken Hemisphäre wird ihm eine tragende Funktion im Sprachnetzwerk zugewiesen. Er verbindet das Broca-Zentrum im IFG mit dem Wernicke-Zentrum im Gyrus temporalis superior. Schädigung des linken Fasciculus arcuatus kann zur Aphasie führen. Aber wie verhält es sich beim Makaken?

Beim Makaken verbindet der Fasciculus arcuatus das Areal Tpt im kaudalen Anteil des Gyrus temporalis superior mit dem Areal 8Ad im dorsolateralen präfrontalen Kortex (Schmahmann and Pandya, 2006). Allerdings kann keine dieser beiden Regionen beim Menschen einem Kortexareal zugeordnet werden, dass an der Sprachbildung beteiligt ist.

In Studien am Makaken konnte aber gezeigt werden, dass es homologe Vorläuferareale zum Broca- und Wernicke-Zentrum gibt: Eine dem Broca-Zentrum ähnliche Region namens Area 45, befindet sich im ventralen präfrontalen Kortex (Petrides and Pandya, 2002). Ein zum

Wernicke-Zentrum vergleichbares Areal mit der Bezeichnung Areal paAlt, ist im mittleren superioren temporalen Kortex zu finden (Schmahmann and Pandya, 2006). Nach Untersuchungen von Schmahmann (2006, 2007) verlaufen die Fasern, die diese beiden Regionen miteinander verbinden, nicht im Fasciculus arcuatus, wie es beim Menschen der Fall ist. Stattdessen konnte nachgewiesen werden, dass das Wernicke-Vorläuferareal mit dem IPC (über den Fasciculus longitudinalis medialis) und mit dem Broca-Vorläuferareal (über die Capsula extrema) verbunden ist. Nach Schmahmann (2007) sind diese Verbindungen im Makaken für das Verständnis von Lauten bedeutsam. Affen können zwar nicht sprechen, aber dennoch kommunizieren sie miteinander. Demnach stellen diese Verbindungen „rudimentäre strukturelle Elemente“ dar, die beim Affen für die Kommunikation nötig sind. Nach Ansicht von Schmahmann (2007) haben sich die Faserverbindungen zum Temporallappen in der Evolution zum Menschen weiterentwickelt, verstärkt und bilden nun die Grundlage für die Fähigkeit des Sprechens. Dies stimmt mit Studien von Catani (2005) und Friederici (2009) überein, nach denen ein Teil des menschlichen Sprachnetzwerkes um die Sylvische Fissur lokalisiert ist.

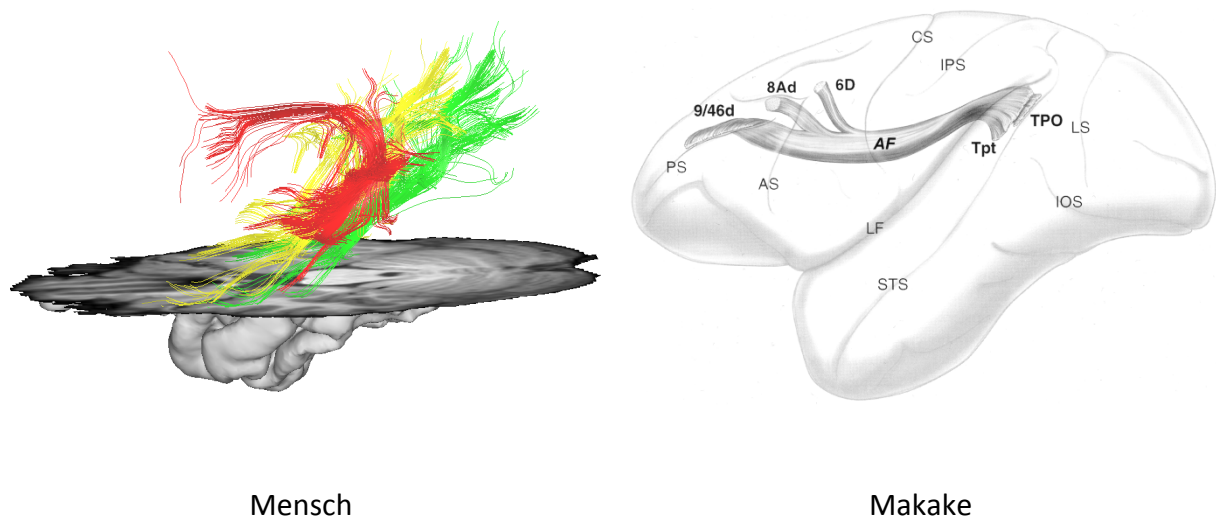


Abbildung 34: Darstellung des Fasciculus arcuatus (rot) in der linken Hemisphäre von Mensch und Makaken. Der Vergleich zeigt, dass der Fasciculus arcuatus beim Menschen stärker ausgeprägt ist als beim Makaken. Beim Menschen reicht er außerdem weiter in den rostralen Temporalkortex während er beim Affen im kaudalen superioren temporalen Gyrus endet. Zusätzlich werden die Verbindungen mit dem Temporallappen von IPCm (gelb) und IPCp (grün) gezeigt. (Makake Bildquelle: Schmahmann and Pandya, 2006; Seite 407)

Die Gemeinsamkeiten von Mensch und Makaken in der Parzellierung des IPC und in den Konnektivitäten vom IPC zum frontalen und parietal Kortex lassen darauf schließen, dass strukturelle Eigenschaften des IPC im Laufe der Evolution erhalten geblieben sind. Trotzdem werden beim Menschen neue Entwicklungen sichtbar. Dazu gehören die deutlich hervortretenden Verbindungen des IPC zum Temporallappen. Diese sind beim Makaken wesentlich schwächer ausgeprägt. Sie haben sich möglicherweise während der Evolution weiterentwickelt und sind beim Menschen an der Sprachbildung beteiligt.

4.4. Funktionelle Bedeutung der IPC Parzellierung

In der Einleitung wurde bereits beschrieben, dass die Regionen des IPC in mehrere wichtige neuronale Netzwerke eingebunden sind. Dazu gehören die Netzwerke für Sprache, räumliche Wahrnehmung und episodisches Gedächtnis. Der IPC wurde schon in zahlreichen funktionellen MRT Studien und in Studien über Hirnläsionen untersucht. Demnach handelt es sich beim IPC um eine sehr heterogene und multimodale Kortexregion, die mit vielen anderen Hirnregionen im Frontal-, Parietal-, Temporal- und Okzipitallappen interagiert (Paxinos und Mai, 2004). Im Folgenden soll zunächst ein Überblick über die Funktion des IPC beim Makaken gegeben werden. Anschließend wird diskutiert, welchen Zusammenhang es zwischen den Funktionen des menschlichen IPC und den Subarealen mit ihren Konnektivitäten gibt und wo Gemeinsamkeiten bzw. Unterschiede zum Makaken liegen.

4.4.1. Der IPC des Makaken

Der IPC des Makaken ist schon länger Gegenstand der Forschung. Es wurde schon eine Vielzahl von Experimenten durchgeführt (Mountcastle et al., 1975, Leinonen and Nyman, 1979, Hyvarinen, 1981). Im Gegensatz zum humanen IPC gibt es deshalb vergleichsweise genaue Informationen über den IPC des Makaken. Die meisten Untersuchungen befassen sich entweder mit dem rostralen IPC (Yokochi et al., 2003, Fogassi and Luppino, 2005, Gardner et al., 2007) oder mit dem kaudalen IPC (MacKay, 1992, MacKay et al., 1994, Battaglia-Mayer et al., 2005, Constantinidis and Steinmetz, 2005, Raffi and Siegel, 2007). Nach Rozzi (2008) besitzt der IPC des Makaken sowohl sensorische als auch motorische Funktionen. Die motorische Funktion des IPC besteht in der Steuerung von zielgerichteten Bewegungen wie dem Greifen von Gegenständen oder der Aufnahme von Nahrung. Hinge-

gen werden die Neuronen des IPC bei einfachen Bewegungen nicht aktiviert (Flexion Arm, Extension Finger). Die Beobachtungen von Rozzi (2008) geben Hinweise darauf, dass es innerhalb des IPC eine somatotopische Organisation der Motorik gibt: Bewegungen mit dem Mund aktivieren vor allem Neuronen in PF, Handbewegung hauptsächlich in PFG und Bewegungen des Armes meist in PG. Die sensorische Funktion des IPC umfasst die Wahrnehmung von Berührungen und der Propriozeption von Gelenken. Beim Makaken wird das **Areal PF** (rostraler IPC) bei Bewegungen mit dem Mund wie dem Schnappen nach Nahrung, beim Beißen oder Lecken und durch sensorische Reize im Gesichts- bzw. Mundbereich aktiviert. Daher besteht nach Rozzi (2008) die Funktion von PF in der motorischen Steuerung des Essverhaltens und der gleichzeitigen Wahrnehmung von Reizen, die beim Essen auftreten. Die Neuronen von **Areal PFG** (mittlerer IPC) werden durch Handbewegungen, insbesondere Greifbewegungen, aktiviert. Sensorische Reize, die zu einer Antwort der Neuronen in PFG führen, sind Hand- und Mundberührungen und die Flexion des Armes. Verschiedene visuelle Reize führen ebenfalls zur Aktivierung von PFG. PFG ist entscheidend für die Steuerung von Hand-zu-Mund Bewegungen und für die Manipulation von Objekten. **Areal PG** (kaudaler IPC) wird aktiviert durch gezielte Streckbewegungen des Armes. Visuelle Reize führen zu starker Aktivierung, sensorische Reize hingegen kaum. Rozzi (2008) schreibt PG eine wichtige Funktion bei der Steuerung von Streckbewegungen mit dem Arm zu, bei denen gleichzeitig visuelle Informationen über Position und Bewegungen des Objekts analysiert werden. Rozzi (2008) kommt zu dem Ergebnis, dass die Areale in bestimmten Funktionen eigenständig sind und gleichzeitig in anderen Funktionen überlappen. Die Arbeitsweise des IPC kann nach Rozzi (2008) wie folgt beschrieben werden: Sensorische Reize werden im IPC wahrgenommen, deren Informationen ausgelesen und für die Steuerung von zielgerichteten Bewegung verwendet. Rozzi (2008) beschreibt die Funktion des IPC mit dem Begriff der „sensorisch-motorischen Transformation“.

Schließlich belegen verschiedene Studien, dass sich im rostralen IPC parietale Spiegelneurone befinden (Fogassi et al., 1998, Kohler et al., 2002, Rozzi et al., 2008). Diese werden insbesondere durch die Beobachtung von Greifbewegungen aktiviert.

4.4.2. Der IPC des Menschen

Über die Funktion des menschlichen IPC ist wesentlich weniger bekannt. Dies liegt zum einen daran, dass lange Zeit nur invasive Methoden vorhanden waren, welche in vivo am Men-

schen nicht durchgeführt werden können und zum anderen an der höheren Komplexität des humanen IPC. Die vorhandenen Informationen über die Funktionen des IPC sind meist nicht einzelnen IPC Regionen zugeordnet wie beim Makaken, sondern beziehen sich auf den Gyrus supramarginalis und den Gyrus angularis, aus denen sich der IPC beim Menschen zusammensetzt.

Der rostrale IPC setzt sich zusammen aus IPCa und aus Teilen von IPCm. Er ist auf dem Gyrus supramarginalis lokalisiert (SMG). Dieses Areal ist beteiligt an der phonologischen Verarbeitung (Obleser et al., 2006) und am phonologischen Arbeitsgedächtnis zusammen mit dem inferioren frontalen Gyrus (Vigneau et al., 2006). Weiterhin ist das Areal auf der linken Hemisphäre beim Lesen aktiv und beim phonologisch-orthographischen Mapping (Graves et al., 2009). Bilateral wird der rostrale IPC durch „phonological decision“ aktiviert (Hartwigsen et al., 2010). Obwohl Schädigungen des posterioren IPC normalerweise nicht zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen des Gedächtnis führen, konnte nachgewiesen werden, dass der IPC für das episodische Gedächtnis eine wichtige Rolle spielt (Cabeza et al., 2008). Schließlich ist der SMG auch für die Speicherung von abstrakten somatosensorischen Informationen zuständig, wie sie beim Benutzen von Werkzeugen und anderen komplexen Bewegungen wahrgenommen werden (Binder et al., 2009).

Bei der Untersuchung von IPCa wurden zahlreiche Verbindungen zu den meisten Zielregionen gefunden. Die stärksten konnten zum Gyrus frontalis inferior, zum prä- und postzentralen Gyrus und zum gesamten Temporallappen nachgewiesen werden. Sie sind Teil der oben genannten funktionellen Netzwerke.

Rizzolatti (2004) hat in seinen Studien über die Funktionen des IPC herausgefunden, dass der IPC in das Spiegelneuronen-Netzwerk des Menschen eingebunden ist. Dabei wird vor allem der rostrale Anteil des IPC aktiviert, wenn Handlungen beobachtet oder imitiert werden (Caspers et al., 2010). Bei der Durchführung spezifischer Aufgaben konnte nachgewiesen werden, dass der rostrale Anteil des IPC zusammen mit dem ventralen prämotorischen Kortex und dem somatosensorischen Kortex aktiviert wird. Voraussetzung für diese Beobachtung ist das Vorhandensein von Faserverbindungen zwischen diesen Arealen. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass diese Anteile des Spiegelneuronen-Netzwerkes mit dem IPC verbunden sind. Es existieren deutliche Konnektivitäten des rostralen IPC in den ventralen prämotorischen und somatosensorischen Kortex. Das Vorhanden-

sein dieser Verbindungen wird durch verschiedene DTI-Studien (Rushworth et al., 2006, Tomassini et al., 2007, Caspers et al., 2011) bestätigt. Zudem haben funktionelle Untersuchungen eine „resting-state“ Koaktivierung des Broca-Areals gezeigt (Kelly et al., 2010). Diese Beobachtungen werden unterstützt von Untersuchungen am Makaken, bei dem ebenfalls Spiegelneuronen innerhalb des IPC nachgewiesen wurden (Fogassi et al., 1998, Kohler et al., 2002, Rozzi et al., 2008). Zudem konnte gezeigt werden, dass auch beim Makaken Verbindungen vom rostralen IPC zum ventralen prämotorischen Kortex vorhanden sind (Petrides and Pandya, 2009).

Der kaudale IPC setzt sich zusammen aus IPCp und Anteilen von IPCm. Er befindet sich größtenteils auf dem Gyrus angularis. Dieser Gyrus ist beteiligt an semantischen Prozessen wie „kombinatorischer Semantik“ (Humphries et al., 2007). Man nimmt an, dass der kaudale Anteil des IPC zuständig ist für höhere und komplexere Aufgaben. Er dient der Integration von Informationen aus verschiedenen Hirnteilen, sowie der Entscheidungsfindung, Planung und Problemlösung (Binder et al., 2009). Aufgrund der Funktion des kaudalen IPC als höheres Verarbeitungszentrum von Informationen sind IPCm, IPCp mit allen Kortexregionen verbunden. Bestimmte Areale sind aber besonders stark mit dem kaudalen IPC verknüpft, wie z.B. der superiore parietale Lappen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass dieser in den Netzwerken für die räumliche Wahrnehmung und das episodische Gedächtnis eine wichtige Rolle spielt (Shulman et al., 2002, Cabeza et al., 2008). Außerdem sind IPCm und IPCp stark mit anderen Regionen des menschlichen Sprachnetzwerkes verbunden und bestätigen damit deren Beteiligung an Semantik und Syntax (Vigneau et al., 2006). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass besonders der kaudale Anteil des IPC Verbindungen in den Okzipitalkortex besitzt. Dies wird auch durch die Untersuchungen von Caspers (2011) bestätigt. Es könnte erklären, weshalb der kaudale IPC vermutlich beim Lesen beteiligt ist (Price, 2000).

Insgesamt besitzen alle Regionen des IPC starke Verbindungen in den Temporallappen. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass die verschiedenen Subareale des IPC bestimmte Funktionen bei der Spracherzeugung haben. Die temporalen Verbindungen konnten beim Makaken in dieser starken Ausprägung nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass sich diese erst im Laufe der Evolution, mit der Entwicklung der Sprache ausgebildet haben und dadurch die Fähigkeit zur differenzierten Kommunikation erworben wurde. Die zusätzlichen Verbindungen des IPC zum prämotorischen, somatosensorischen,

superior parietalen und visuellen Kortex weisen möglicherweise darauf hin, dass der IPC die Informationen verschiedener Modalitäten für die Kommunikation integriert.

Zusammenfassend wird deutlich, dass die gefundenen Konnektivitäten mit vielen Funktionen verknüpft sind. Die Vielfalt in den Verbindungen des IPC zeigt, dass er zum Assoziationskortex gehört und nicht nur eine einzige Funktion hat. Dies wurde auch in Studien am Makaken bestätigt. Vielmehr verarbeitet der IPC Informationen aus anderen primären und sekundären Hirnarealen auf einer höheren Ebene. Der IPC ist in mehrere neuronale Netzwerke gleichzeitig eingebunden. Zur weiteren Aufklärung der komplexen Funktion der einzelnen Regionen und Interpretation der beschriebenen Faserverbindungen sollten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Aus den Erkenntnissen dieser Arbeit ergeben sich viele interessante Fragestellungen für zukünftige Studien des menschlichen IPC.

4.5. Anmerkung zu den Methoden

4.5.1. Definition der Analyseregion

Die Definition der Analyseregion (ROI) und ihre Grenzen war eine Herausforderung, weil verschiedene Probleme gelöst werden mussten. Die obere Grenze der ROI war leicht zu bestimmen, denn dort trennt der intraparietale Sulcus den IPC vom superioren Parietallappen. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass es mehrere abgrenzbare Areale (wie VIP, AIP, LIP) im intraparietalen Sulcus selbst gibt. Um auszuschließen, dass diese Areale mit in die ROI für die Parzellierung des IPC eingeschlossen werden, wurde die laterale Lippe des intraparietalen Sulcus als Grenze zum IPC gewählt. Denn hätte man den Fundus des Sulcus als Grenze definiert, wären irrtümlicherweise die dort vorhandenen Areale mit parzelliert worden. Dies hätte das Ergebnis beeinflusst. Weiterhin wurde das parietale Operculum nicht mit in die ROI einbezogen werden. Auch wenn einige andere Studien das parietale Operculum mit parzelliert haben, so war es in dieser Studie wichtig, die ROI auf das Wesentliche zu begrenzen, den lateralen IPC, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Aus diesem Grund wurde die dorsale Lippe als untere Grenze der ROI festgelegt. Am anspruchsvollsten war die Definition der hinteren Grenze. In der Literatur gibt es keine eindeutige makroanatomische Landmarke für die hintere Grenze des IPC. Deshalb wählte man, basierend auf verschiedenen Definitionen des IPC, die Verlängerung der Sylvischen Fissur und die kaudale Schulter des angularen Gyrus als Grenze. Da es keine klar definierte hintere Grenze des IPC gibt, ist wahrscheinlich die Erklärung dafür, dass in einzelnen Studien am Übergang zwischen Parie-

tal- und Okzipitallappen noch eine kleinere vierte Region mit dem Namen Opt gefunden wurde. Der Grund hierfür könnte sein, dass die hintere Grenze der ROI weiter kaudal festgelegt wurde und die ROI damit schon Teile des Okzipitallappens beinhaltete.

Eine weitere Herausforderung war die Variabilität der Sulci und Gyri zwischen den Probanden. Um die ROI in allen Probanden individuell exakt definieren zu können, wurden alle Varianten der Sulci und Gyri anhand der Literatur (Ono, 1990) studiert. Trotz dieser aufwändigen Herangehensweise muss angemerkt werden, dass der IPC zum Assoziationskortex gehört und deshalb in seiner Ausprägung und Erscheinung sehr variabel ist. Das könnte zu Unterschieden in der ROI Definition führen und das Parzellierungsergebnis beeinträchtigen.

4.5.2. Auflösung der Diffusions-Tensor-Bildgebung

Die konnektivitätsbasierte Parzellierung beruht auf dem Vergleich der Traktogramme von allen Voxeln innerhalb der ROI. Dabei geben die Traktogramme den vermutlichen Faserverlauf an. Durch die Unterschiede im Faserverlauf können einzelne Regionen voneinander abgegrenzt werden (Anwander et. al, 2007). Nach Anwander (2007) muss bei Anwendung von DTI immer bedacht werden, dass diese Methode die tatsächliche Anatomie nur indirekt wiedergibt und die Auflösung begrenzt ist. Die Faserverbindungen zwischen Hirnarealen werden nicht direkt abgebildet, sondern nur indirekt durch die Messung der Diffusion von Wasser entlang der Myelinscheiden. Die anatomischen Strukturen (Mikrometer) liegen in einer viel kleineren Größenordnung als die Auflösung von DTI-Bildern (1,7 mm), siehe Abbildung 35. Einzelne Zellen und Myelinfasern befinden sich im Mikrometer-Bereich. Die MRT-Auflösung ist nicht ausreichend, um alle anatomischen Strukturen im Detail zu erfassen. Deshalb sind die Traktogramme der Voxel eine Zusammenfassung von vielen mikroanatomischen Strukturen. Sie geben infolgedessen nicht den Faserverlauf von kleinsten U-Fasern wieder, sondern den von langen Assoziationsfaser und größeren Faserbündeln. Auch wenn die Auflösung von DTI nicht ausreicht, um kleinste anatomische Einheiten darzustellen, so lassen sich damit die bedeutsamen Faserverbindungen eindeutig identifizieren (Anwander et. al, 2007). Das sind auch genau die Fasern, welche von Bedeutung sind, wenn man eine Hirnregion in Subareale parzelliert, die jeweils eine eigene Funktion besitzen sollen. Unterschiede in der Funktion werden durch unterschiedliche Verbindungen zu anderen Hirnarealen sichtbar. Diese werden durch große Assoziationsfasern hergestellt und nicht durch kleine U-Fasern. Für die Parzellierung ist nicht die Faserverbindung selbst entscheidend, sondern

viel wichtiger sind die reinen Unterschiede in den Faserverbindungen. Durch sie kann eine Hirnregion in unterschiedliche Funktionseinheiten untergliedert werden.

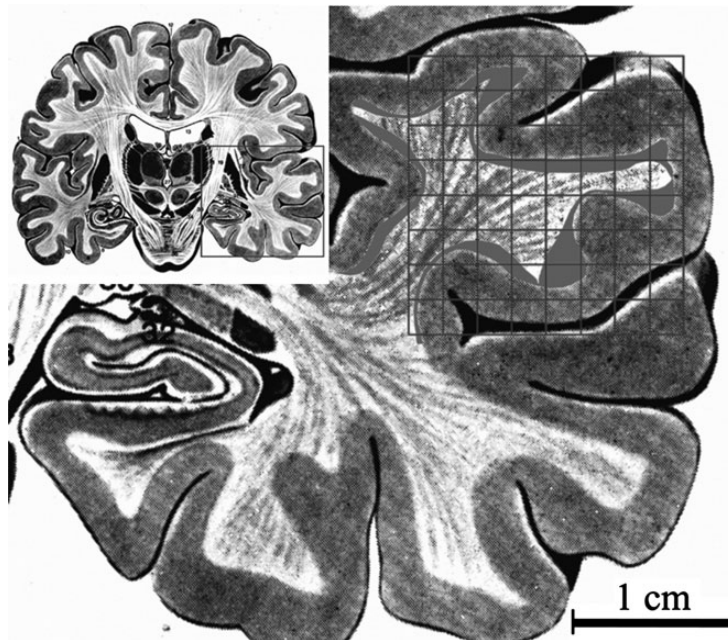


Abbildung 35: Vergleich der typischen DTI-Auflösung mit der Größe von anatomischen Strukturen. Abgebildet ist ein Koronarschnitt des Gesamthirnes und der Temporallappen in der Vergrößerung. (Bildquelle: Original von Nieuwenhuys et al., 1988, angepasst von Anwander et al., 2007)

4.5.3. Traktographie Artefakte

Inwiefern die Traktogramme tatsächlich den genauen anatomischen Faserverlauf widerspiegeln, ist unklar. Deshalb muss man sich bewusst sein, dass diese auch methodenbedingt Artefakte enthalten können (Anwander et al., 2007). Es ist wichtig, mögliche Artefakte zu erkennen, damit diese nicht als echte Faserverbindungen fehlgedeutet werden. Eine Hauptquelle von Artefakten sind Fasern, die sehr nahe parallel nebeneinander verlaufen und Fasern, die sich kreuzen. Kreuzende Faserverbindungen innerhalb eines Voxels führen dazu, dass sich die Hauptfaserrichtung innerhalb des Voxels nicht mehr bestimmen lässt (Wiegell et al., 2000, Barrick and Clark, 2004). Diese kann auch nicht rekonstruiert werden, weil das Tensormodell sie nicht enthält. Um zu verhindern, dass Artefakte entstehen, wird die Wahrscheinlichkeit jeder berechneten Faserverbindung bestimmt. Diese Art der Traktographie wird deshalb auch als probabilistische Traktographie bezeichnet (Koch et al., 2002,

Anwander et al., 2007). Nach Anwander (2007) wird im Vergleich zur deterministischen Traktographie der systematische Bias reduziert, indem man die Wahrscheinlichkeit der Faserrichtung quantifiziert. Es wird ein Traktogramm berechnet, das alle möglichen Faserverläufe mit ihren Wahrscheinlichkeiten enthält. Diese werden in den Konnektivitätswerten ausgedrückt. So kann eine klare Aussage über den Faserverlauf getroffen werden. Allerdings verkleinern sich die Konnektivitätswerte, je größer die Entfernung zwischen dem Start-Voxel und dem Ziel-Voxel ist. Die Wahrscheinlichkeit sinkt unverhältnismäßig schnell ab, weil sich die Unsicherheiten von vielen Voxeln addieren. Um dies auszugleichen, könnten die Konnektivitätswerte auf die Länge des Faserverlaufes normalisiert werden. Auf diese Weise würde vermieden werden, dass kurze Faserverbindungen nur aufgrund ihrer Nähe zur Startregion automatisch höhere Konnektivitätswerte bekommen. Mit dieser Gewichtung besteht aber die Gefahr Verbindungen in großer Entfernung zu überschätzen. Um nur sichere Verbindungen auszuwerten, wurde auf diese Gewichtung verzichtet. Eventuell wurden dadurch Verbindungen in großem Abstand unterschätzt. Andererseits wurden mit dieser Methode mehrfach erfolgreich Faserbahnen in der weißen Substanz rekonstruiert (Stieltjes et al., 2001, Catani et al., 2002, Catani et al., 2003, Lehericy et al., 2004, Caspers et al., 2011).

4.6. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der inferiore parietale Kortex (IPC) des Menschen mit Hilfe von Diffusions-Tensor-Bildgebung erfolgreich in Subregionen untergliedert werden kann. Durch die Unterschiede in den Faserverbindungen zu anderen Hirnregionen ergab sich eine mögliche Unterteilung des menschlichen IPC in drei Subareale. Diese besitzen eine rostro-kaudale Anordnung und haben eine vergleichbare Größe. Jedes Areal hat ein spezifisches Konnektivitätsmuster innerhalb des Kortex. Die Ergebnisse dieser konnektivitätsbasierten Parzellierung waren über die Probanden hinweg reproduzierbar. Der Vergleich mit dem Makaken zeigt, dass viele Gemeinsamkeiten zwischen dem IPC des Menschen und des Affen existieren. Untersuchungen der Zytoarchitektur, Myeloarchitektur und Funktion belegen, dass auch der IPC des Makaken in mindestens drei Regionen unterteilt werden kann. Anzahl, Größe, Anordnung der Regionen sind sehr ähnlich. Die Analyse der Konnektivitäten des IPC beim Menschen und Makaken weist viele Ähnlichkeiten auf und lässt darauf schließen, dass die anatomischen Eigenschaften des IPC im Laufe der Evolution teilweise erhalten geblieben sind. Jedoch sind auch Unterschiede zwischen dem

humanen IPC und dem Makaken-IPC aufgedeckt worden, die auf Neuentwicklungen hinweisen. Dazu gehören die deutlich hervortretenden Verbindungen des menschlichen IPC zum Temporallappen. Diese sind möglicherweise Teil des menschlichen Sprachnetzwerkes und konnten deshalb beim Affen nicht in dieser starken Ausprägung nachgewiesen werden.

Zur weiteren Aufklärung der anatomischen Unterteilung des menschlichen IPC, der komplexen Funktion der Teilregionen und der Bedeutung der aufgedeckten Faserverbindungen sollten weitere Experimente durchgeführt werden. Aus den Erkenntnissen dieser Arbeit ergeben sich viele interessante Fragestellungen für zukünftige Studien des menschlichen IPC. So könnte zum Beispiel im Rahmen einer funktionellen Studie die Parzellierung des IPC in drei Regionen validiert werden.

5. ANHANG

5.1. Glossar

Echo Planar Imaging (EPI)	Eine beschleunigte Variante des Gradientenechos, bei der mit einem sehr schnellen Frequenzgradienten eine Kette von Gradientenechos erzeugt wird. Damit lässt sich ein Bild mit einem Scan in weniger als 100 ms erzeugen.
Echozeit (TE)	Die Zeitspanne zwischen der Anregung der Spins und der Messung des MR-Signals.
Flip angle	Der Auslenkungswinkel bei der Anregung der Spins. Er kann durch Verändern von Stärke und Dauer des Anregungsimpulses beliebig gewählt werden. Ein Winkel von genau 90° entspricht einem Umklappen der gesamten Längsmagnetisierung M_z in die XY-Ebene.
Frequenzkodierung	Ist Bestandteil der Ortskodierung. Dabei wird während der Messung des MR-Signals ein Gradient eingeschaltet, sodass statt einer einzigen Resonanzfrequenz ein ganzes Frequenzspektrum empfangen wird. So kann die örtliche Herkunft der einzelnen Signale bestimmt werden.
Gradient	Bezeichnung für ein Gefälle, das eine bestimmte Größe entlang einer Richtung aufweist. Im MRT bedeutet ein Gradient die kontinuierliche Veränderung der Magnetfeldstärke entlang der X-, Y- oder Z-Richtung. Diese Gradienten dienen der Schichtwahl, der Ortskodierung und der Diffusionswichtung und werden von eigenen Spulen erzeugt, die ebenfalls im Scanner mit eingebaut sind.
Kontrast	Relativer Unterschied in den Signalstärken zwischen zwei Gewebetypen.
Lamor-Frequenz	Resonanzfrequenz der Protonenspins, abhängig vom gyromagnetischen Faktor und der lokalen Feldstärke.
Number of Excitations (NEX)	Entspricht der Anzahl, wie oft das Signal von einer bestimmten Schicht pro Phasenkodierung gemessen wird.
Phase	Der Winkel, um den ein rotierender magnetischer Vektor eines sich drehenden Spins einem anderen Vektor vorseilt oder hinterherläuft.
Rauschen	Das Rauschen im Bild ist eine statistische Schwankung der Signalintensität, die nicht zur Bildinformation beiträgt. Es erscheint im Bild als körniges regellooses Muster (Siemens, 1997).

Region-of-interest (ROI)	Beschreibt eine bestimmte Gewebefläche, die Gegenstand von wissenschaftlichen Untersuchungen ist; z.B. eine Hirnregion, an der eine Parzellierung durchgeführt wird.
Repetitionszeit	Die Zeitspanne, die zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen in einer Schicht vergeht.
Signal-Rausch Abstand (SNR, signal-to-noise ratio)	Beschreibt die Wechselwirkung zwischen MR-Signal und Bildrauschen. Eine allgemein angewandte Methode (Lissner und Seiderer, 1990).
T1	Zeitkonstante der T1-Relaxation.
T1-gewichtete Bilder	MR-Bilder, deren Kontrast hauptsächlich durch die T1-Relaxation bestimmt wird.
T1-Relaxation	Beschreibt das Zurückkippen der Spins in die Längsrichtung des äußeren statischen Magnetfelds. Sie ist verbunden mit einer Energieabgabe an die Umgebung. Dazu kommt es, wenn man die Repetitionszeit und Echozeit kurz wählt.
T2	Zeitkonstante der T2-Relaxation
T2-gewichtete Bilder	MR-Bilder, deren Kontrast hauptsächlich durch die T2-Relaxation bestimmt wird. Das liegt bei langer Repetitionszeit und Echozeit vor.
T2-Relaxation	Sie beschreibt die Dephasierung der Spins durch Energieaustausch untereinander und Magnetfeldinhomogenitäten. Es findet keine Energieabgabe an die Umgebung statt.
Voxel	3-dimensionales Raumelement, das aber im 2-dimensionalen Raum als Pixel wahrgenommen wird. Die Größe der Voxel bestimmt die räumliche Bildauflösung.

5.2. Abkürzungsverzeichnis

CA	=	Vordere Kommissur
CP	=	Hintere Kommissur
DTI	=	Diffusion-Tensor-Bildgebung
DW-MRT	=	Diffusionsgewichtete Magnet-Resonanz-Tomographie
EPI	=	Echo-Planare-Bildgebung
FA-Map	=	fraktionelle Anisotropie-Karte
GRAPPA	=	generalized auto calibrating partially parallel acquisitions
MRT	=	Magnet-Resonanz-Tomographie
NEX	=	Anzahl der Anregungen
ROI	=	Region-of-interest bzw. Analyseregion
TE	=	Echozeit
TR	=	Repetitionszeit

5.3. Detaillierte Abbildung der Ergebnisse

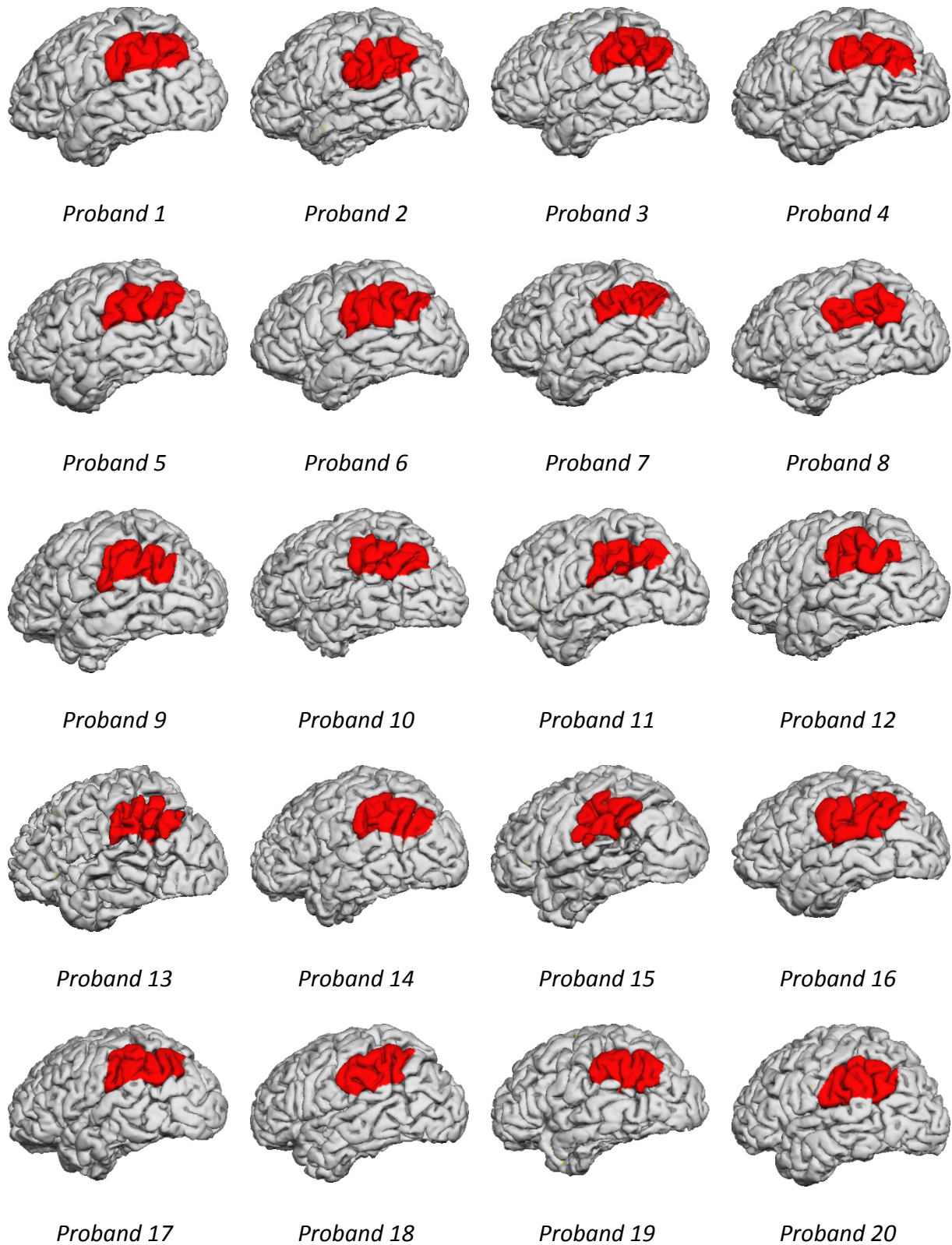


Abbildung 36: Linke Hemisphäre aller Probanden mit eingezeichneter ROI (rot).
(Zur besseren Sichtbarkeit der ROI sind diese um +/- 20 Grad um die z-Achse gedreht)

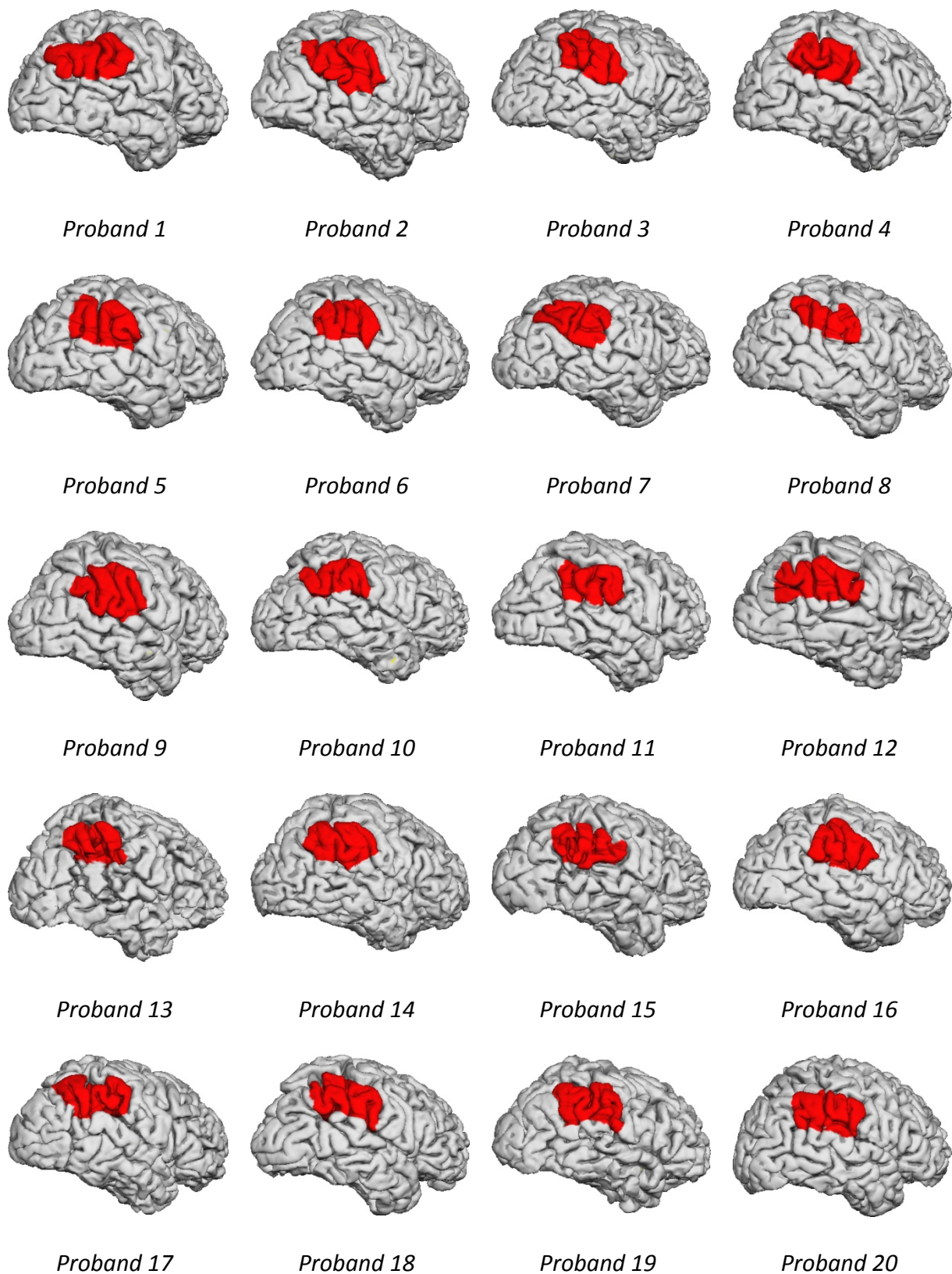


Abbildung 37: Rechte Hemisphäre aller Probanden mit eingezeichneter ROI (rot).
(Zur besseren Sichtbarkeit der ROI sind diese um ± 20 Grad um die z-Achse gedreht)

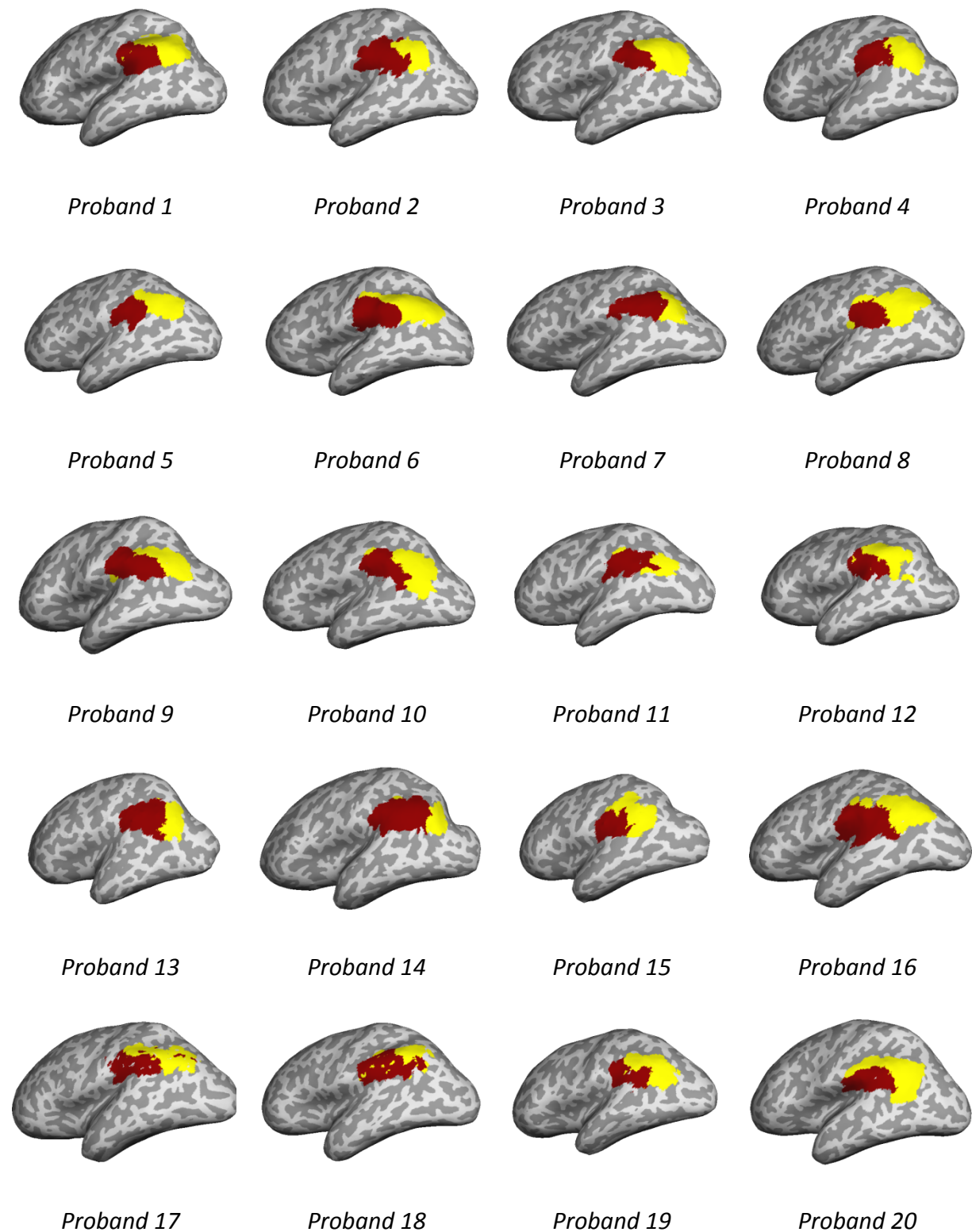
Parzellierung der ROI in 2 Areale

Abbildung 38: Linke Hemisphäre - Parzellierung der ROI in 2 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = gelb

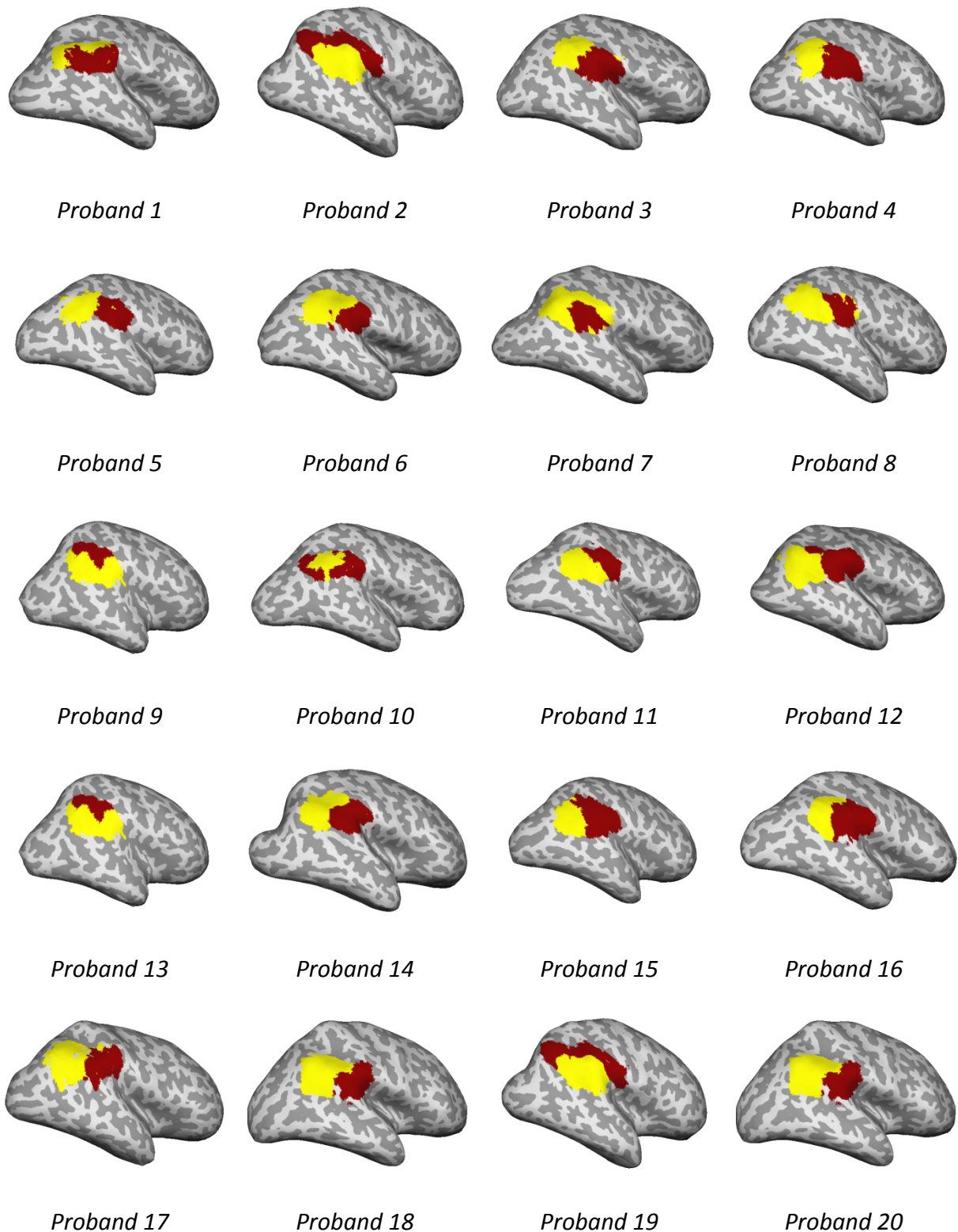
Parzellierung der ROI in 2 Areale

Abbildung 39: Rechte Hemisphäre - Parzellierung der ROI in 2 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = gelb

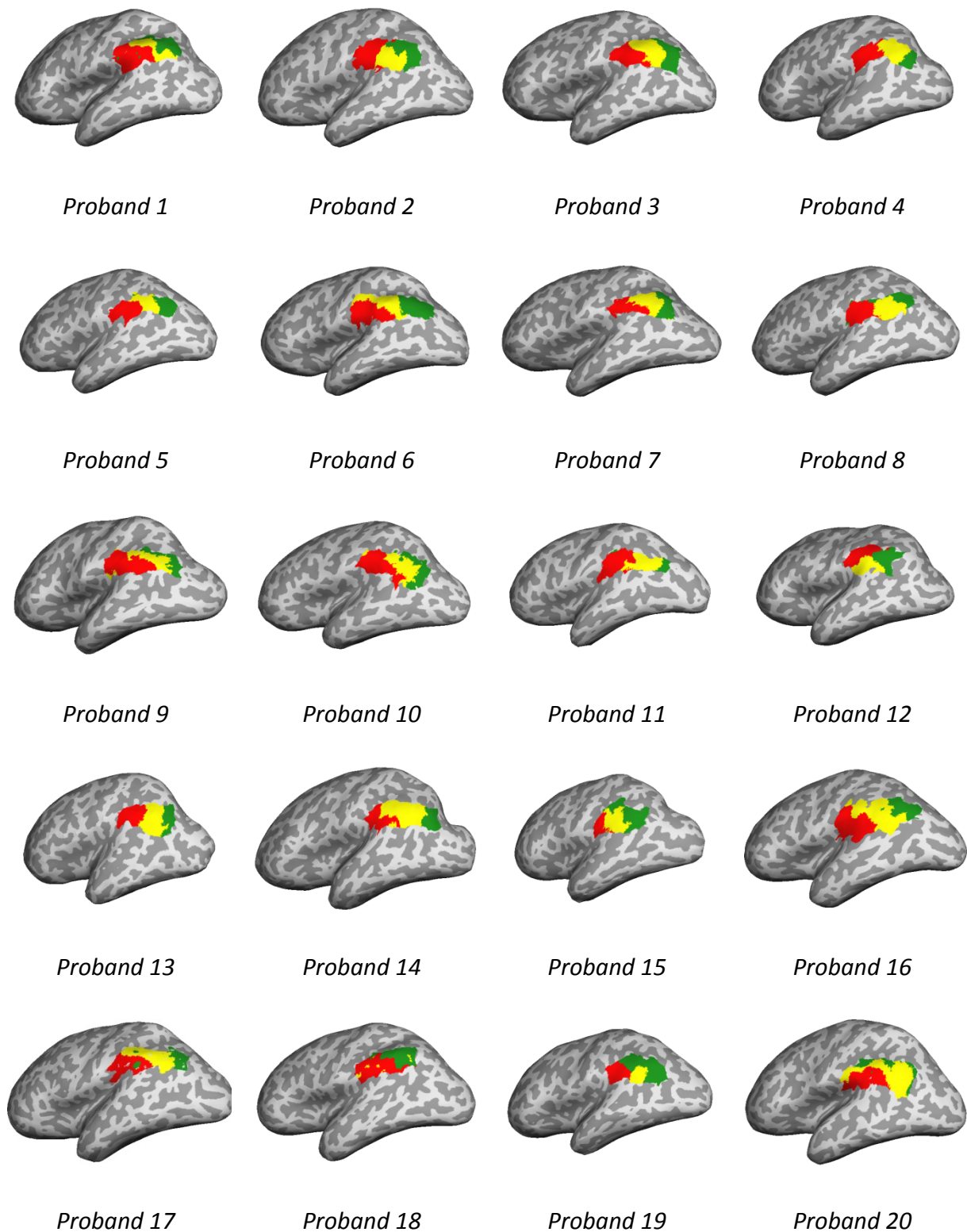
Parzellierung der ROI in 3 Areale

Abbildung 40: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 3 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = rot, 2. Areal = gelb, 3. Areal = grün

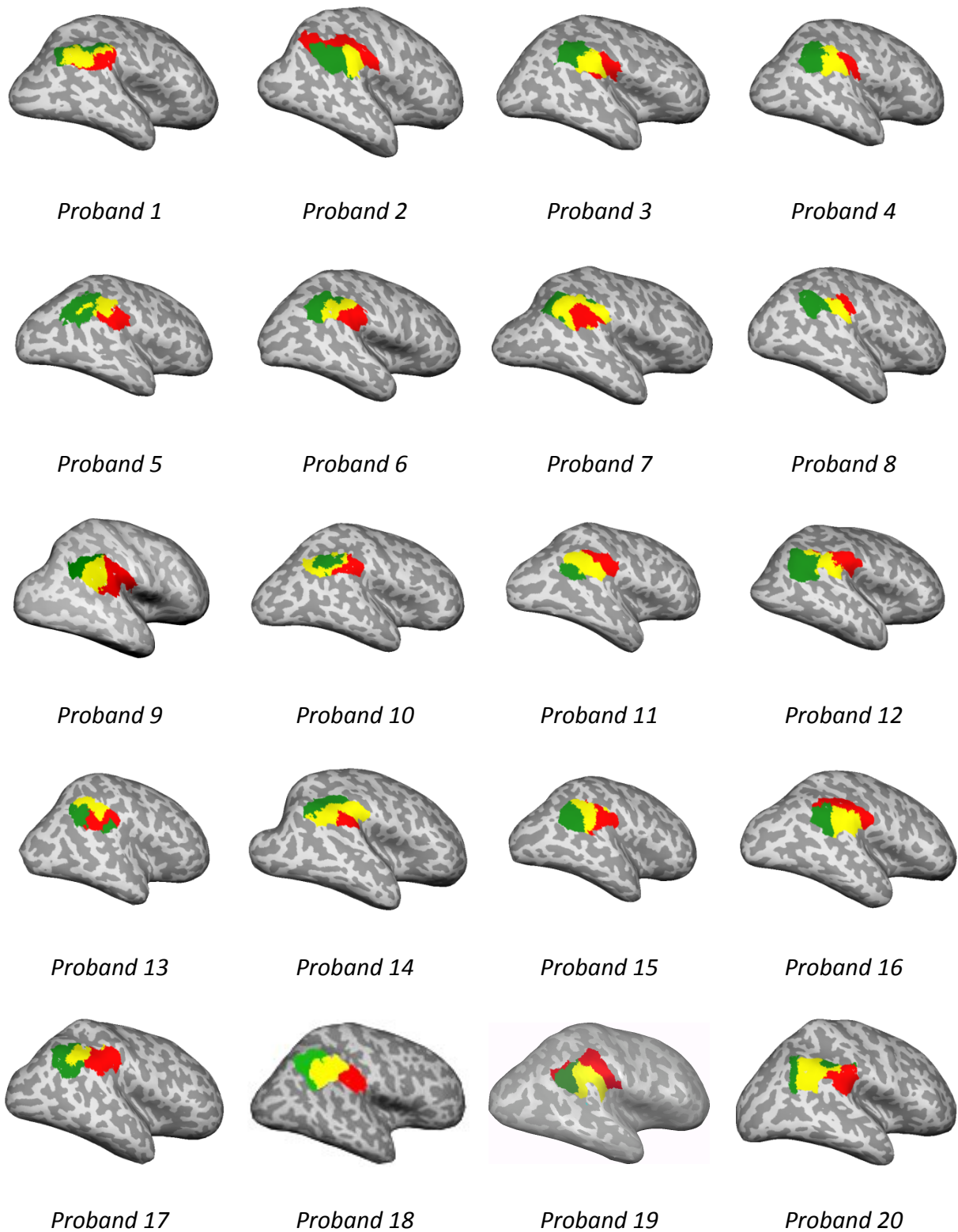
Parzellierung der ROI in 3 Areale

Abbildung 41: Parzellierung der ROI auf der rechten Hemisphäre in 3 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = rot, 2. Areal = gelb, 3. Areal = grün

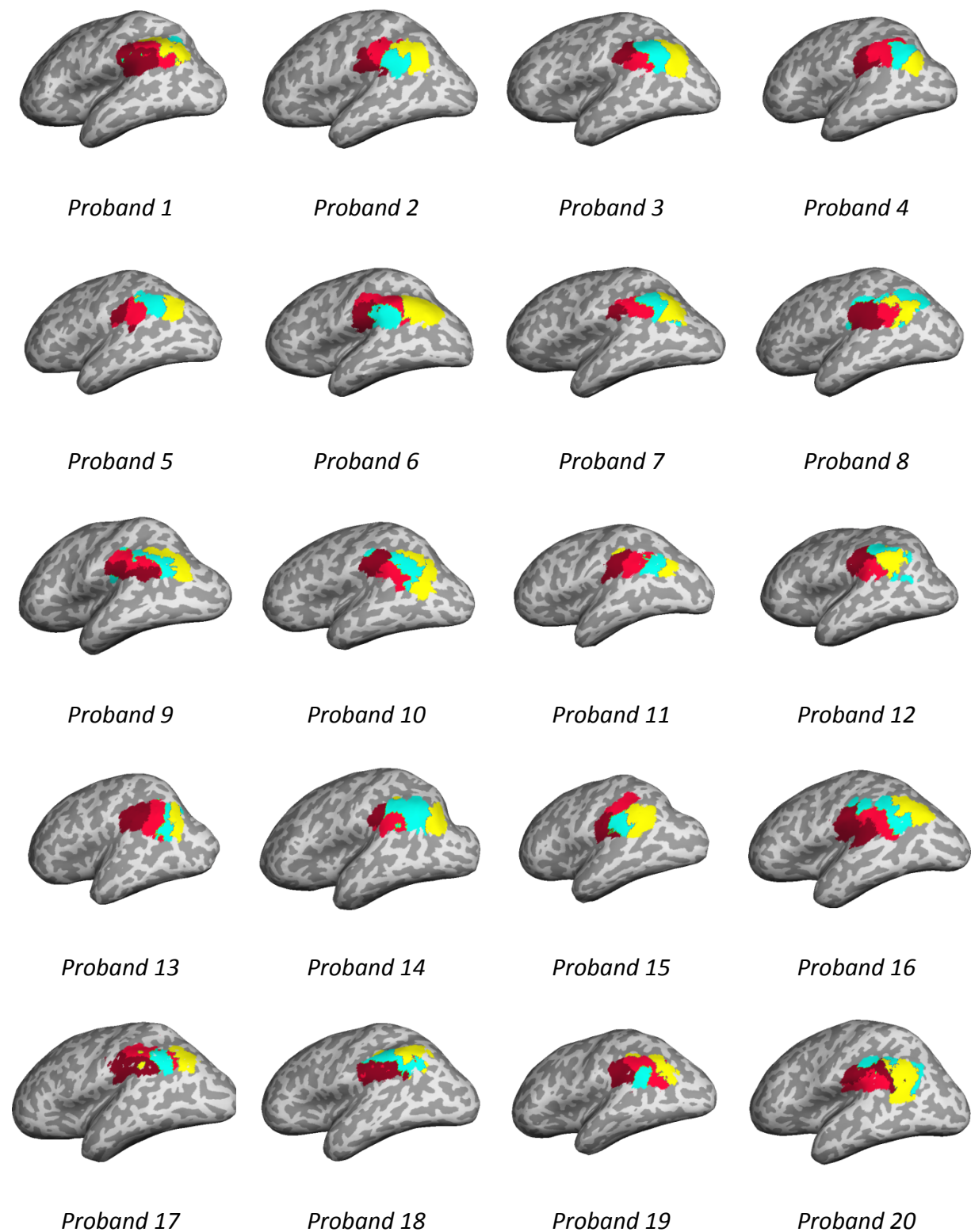
Parzellierung der ROI in 4 Areale

Abbildung 42: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 4 Areale.
 Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = türkis, 4.
 Areal = gelb

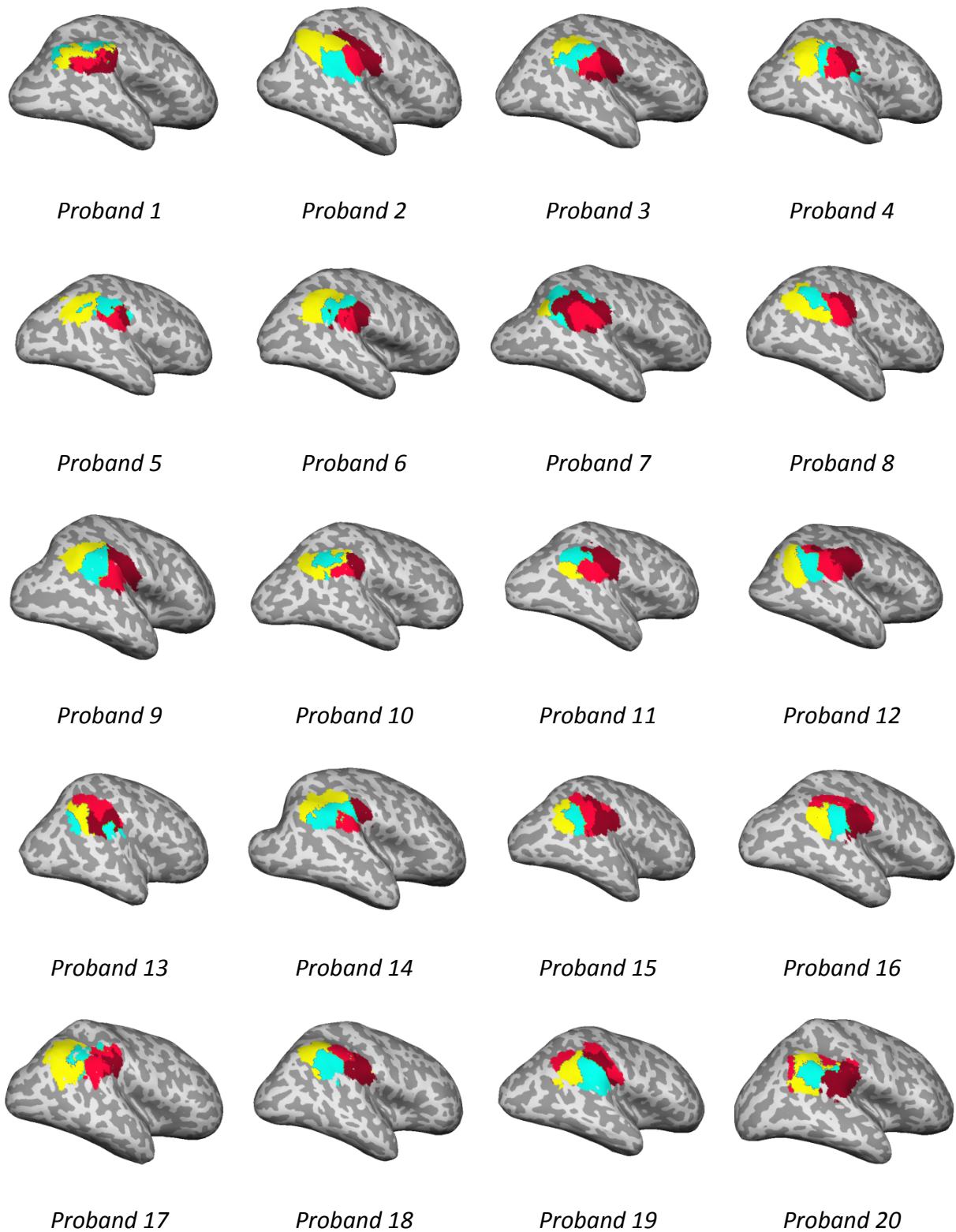
Parzellierung der ROI in 4 Areale

Abbildung 43: Parzellierung der ROI auf der rechten Hemisphäre in 4 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = türkis, 4.
Areal = gelb

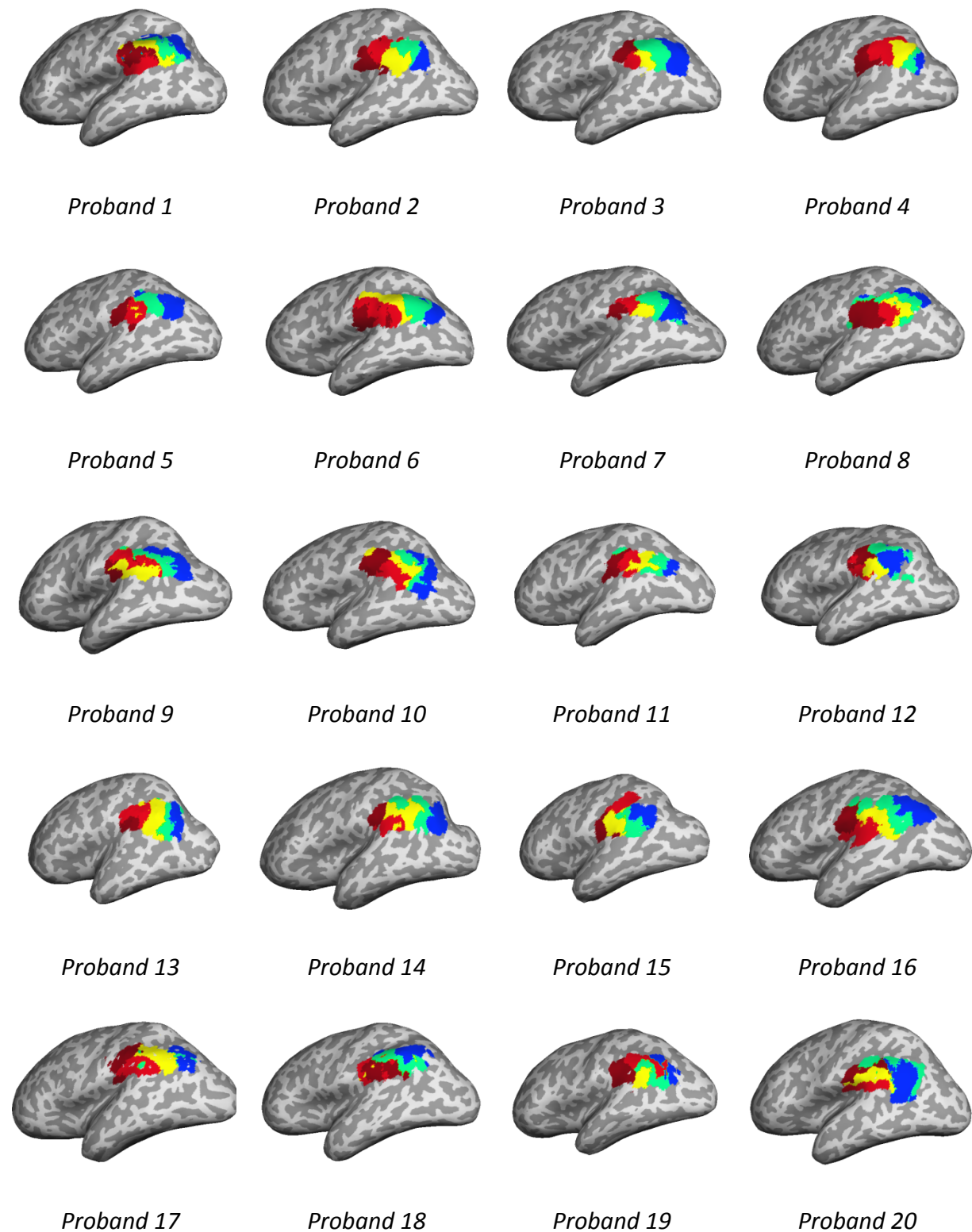
Parzellierung der ROI in 5 Areale

Abbildung 44: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 5 Areale.
 Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
 4. Areal = gelb, 5. Areal = blau

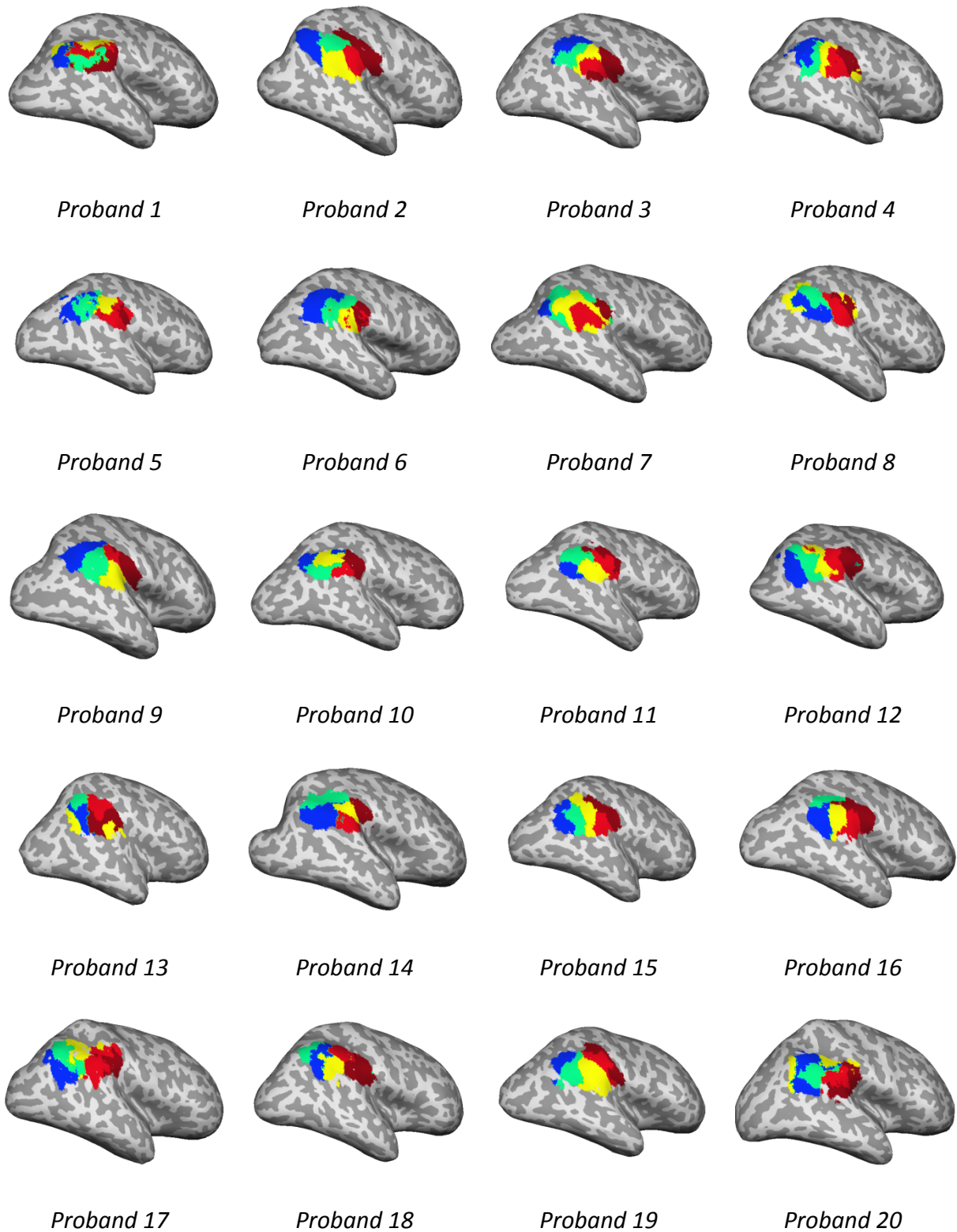
Parzellierung der ROI in 5 Areale

Abbildung 45: Parzellierung der ROI auf der rechten Hemisphäre in 5 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
4. Areal = gelb, 5. Areal = blau

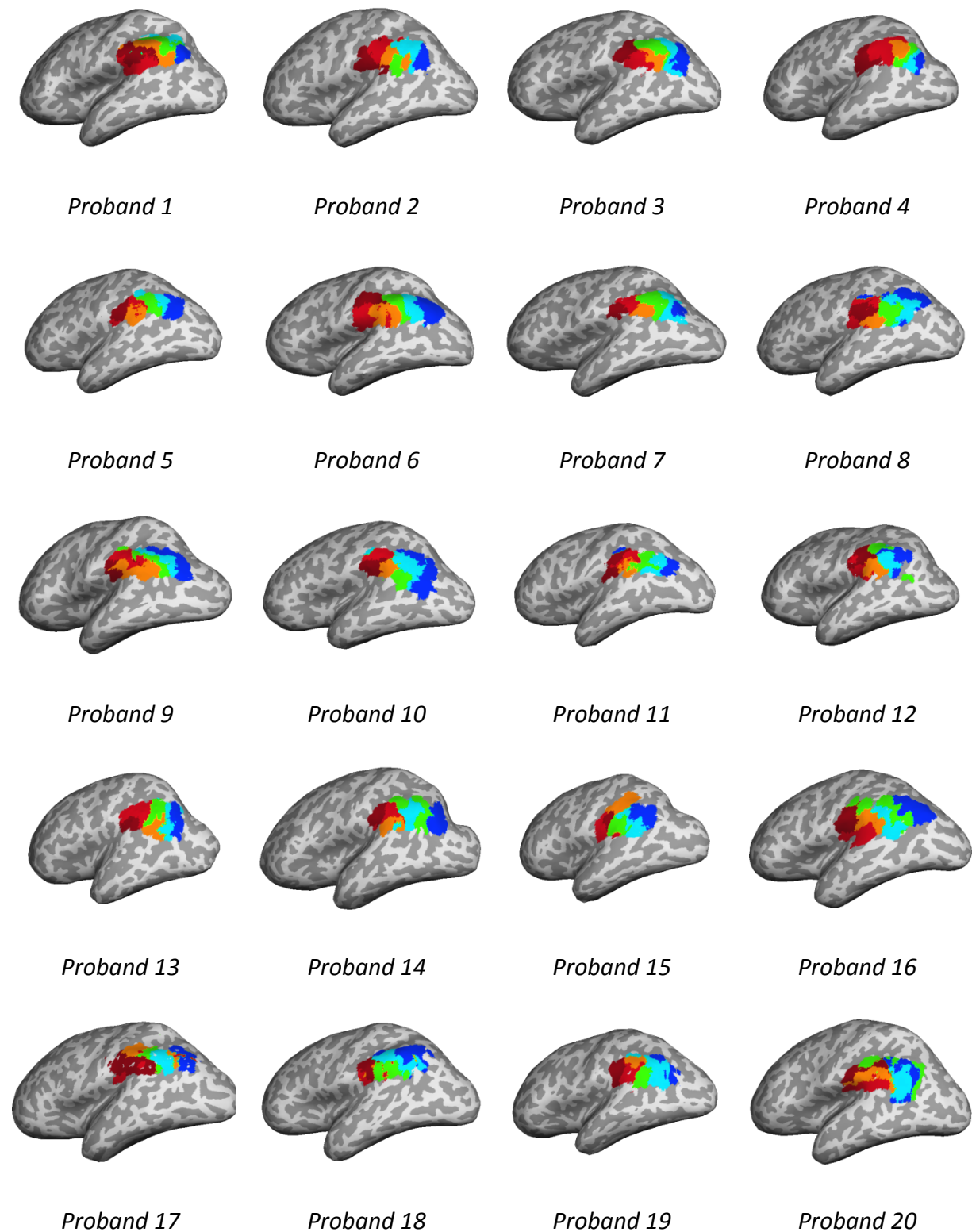
Parzellierung der ROI in 6 Areale

Abbildung 46: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 6 Areale.
 Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
 4. Areal = blau, 5. Areal = hellblau, 6. Areal = orange

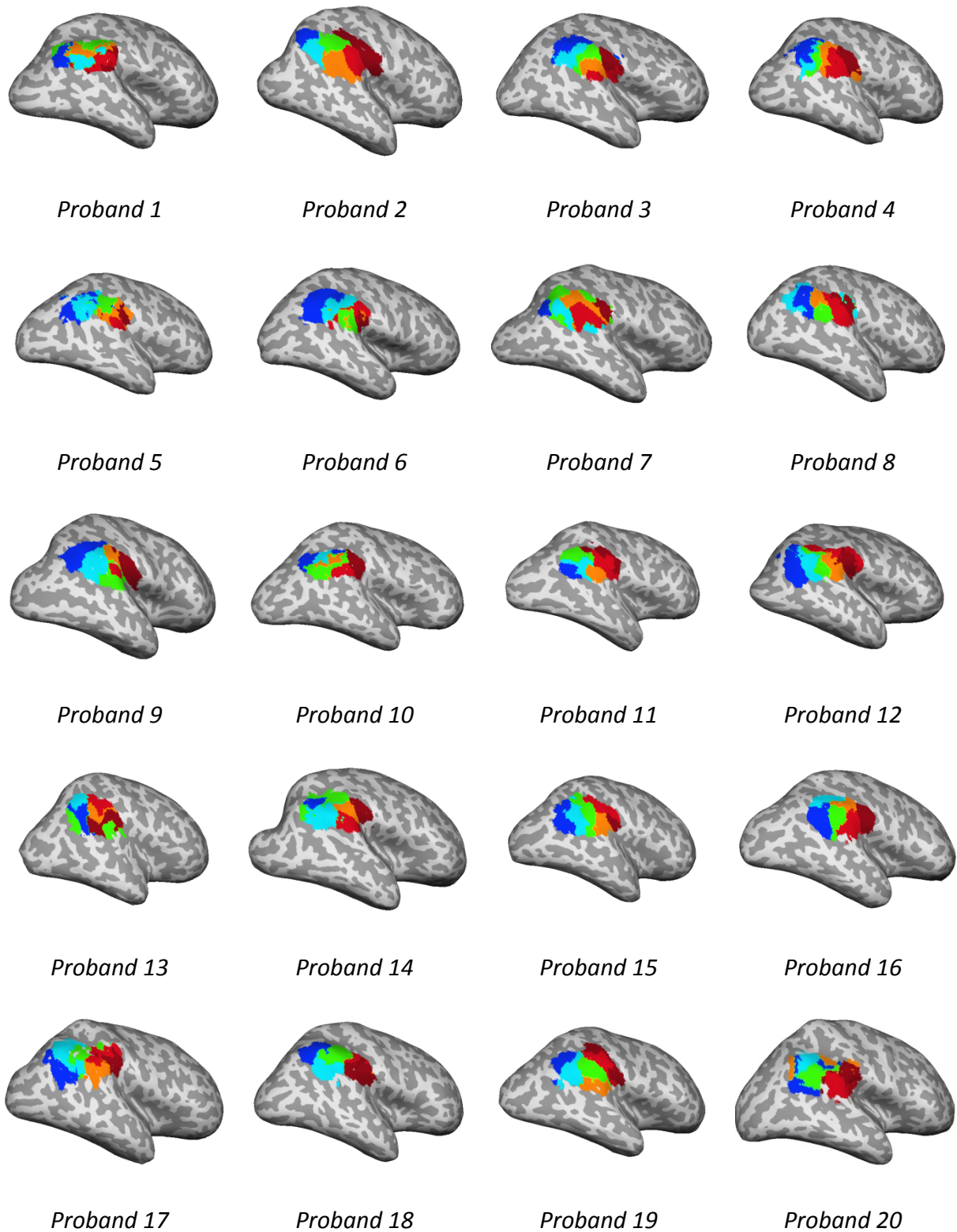
Parzellierung der ROI in 6 Areale

Abbildung 47: Parzellierung der ROI auf der rechten Hemisphäre in 6 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
4. Areal = blau, 5. Areal = hellblau, 6. Areal = orange

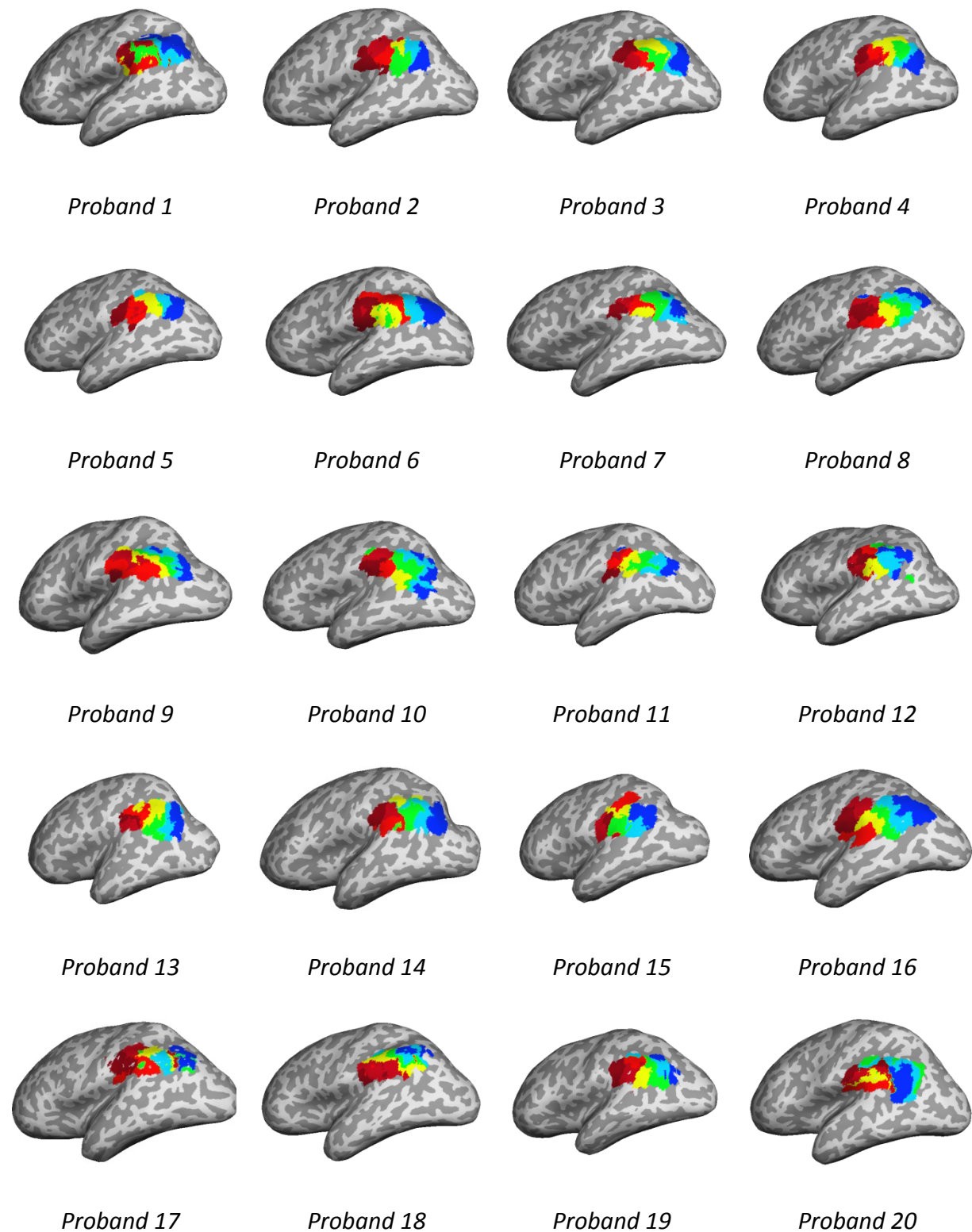
Parzellierung der ROI in 7 Areale

Abbildung 48: Parzellierung der ROI auf der linken Hemisphäre in 7 Areale.
 Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
 4. Areal = gelb, 5. Areal = blau, 6. Areal = hellblau, 7. Areal = orange

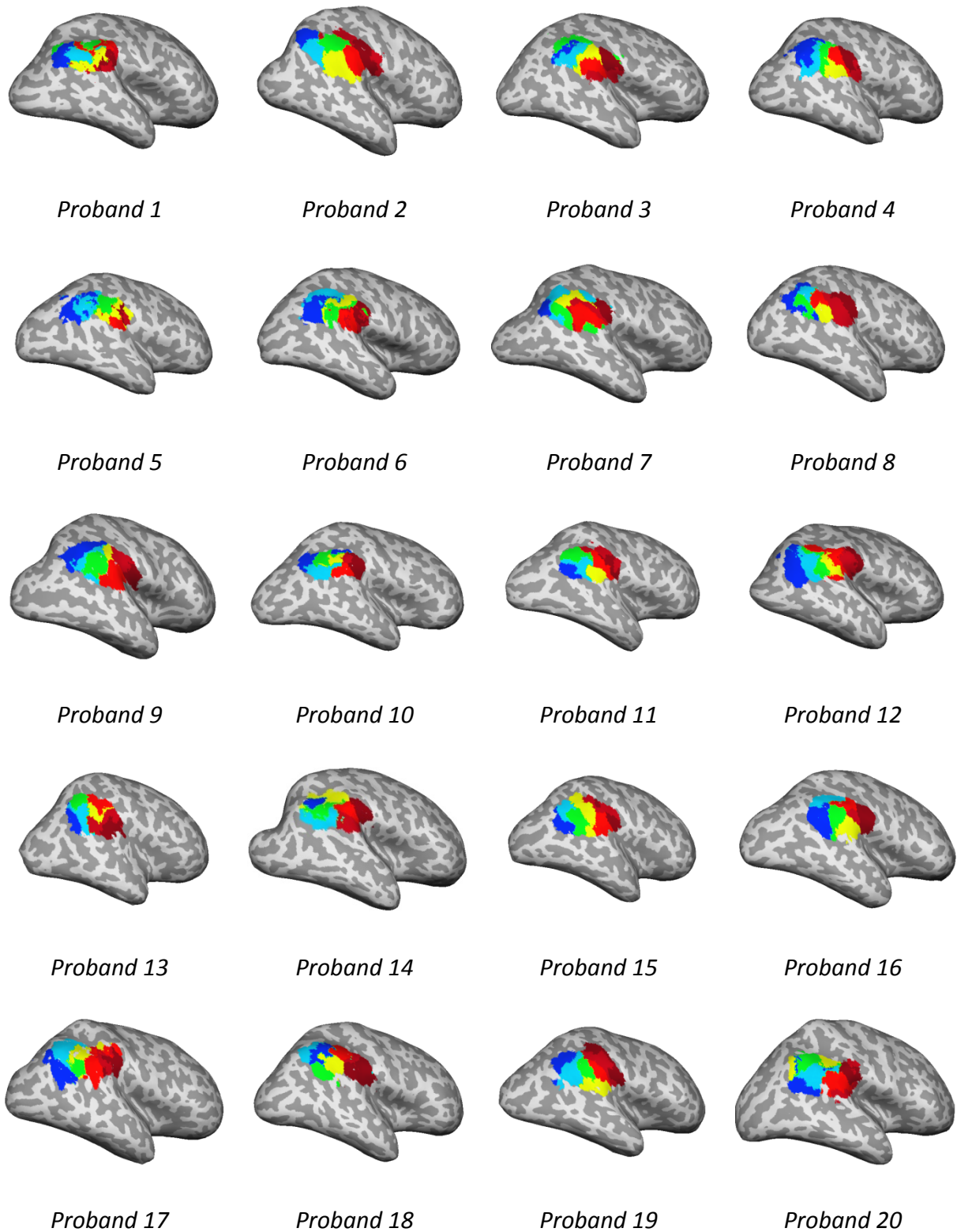
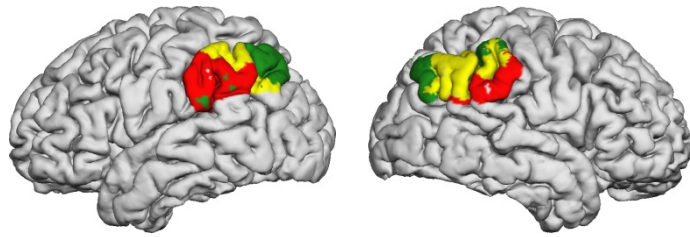
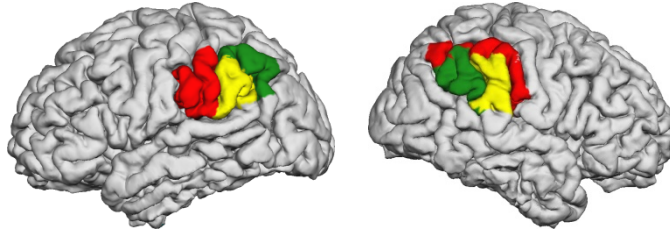
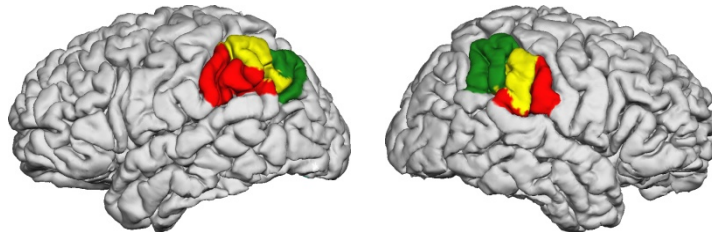
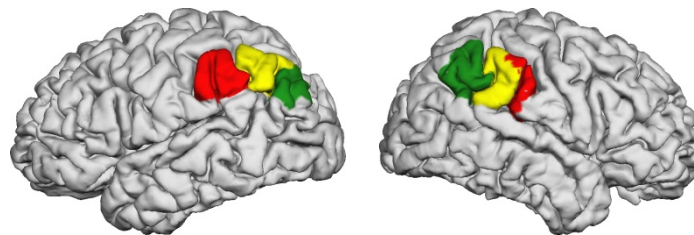
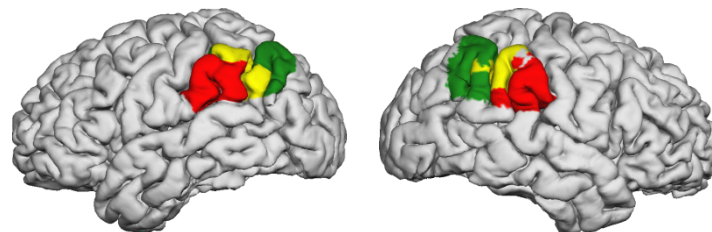
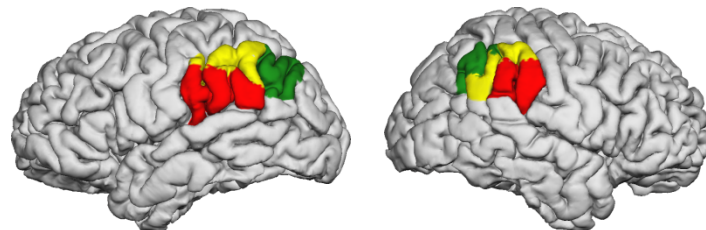
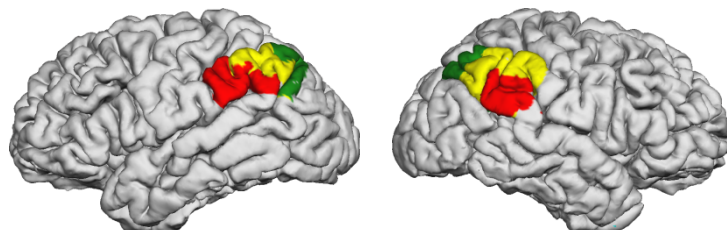
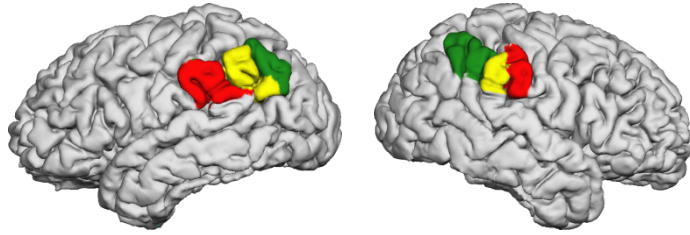
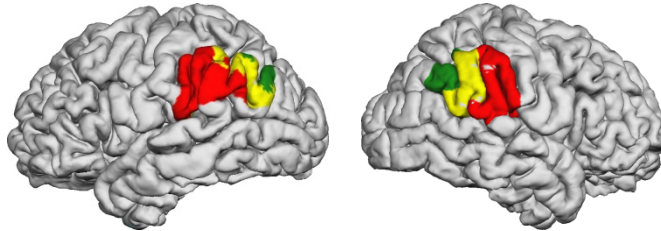
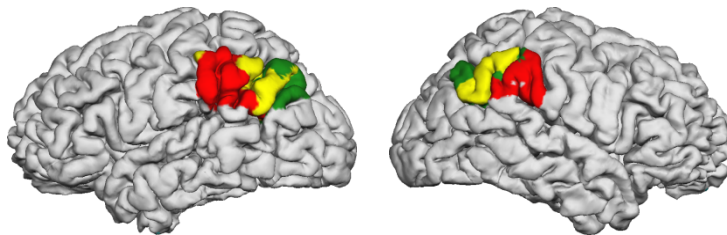
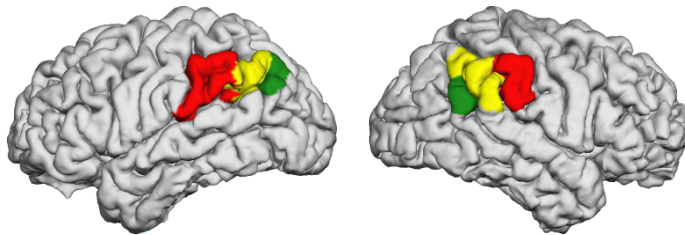
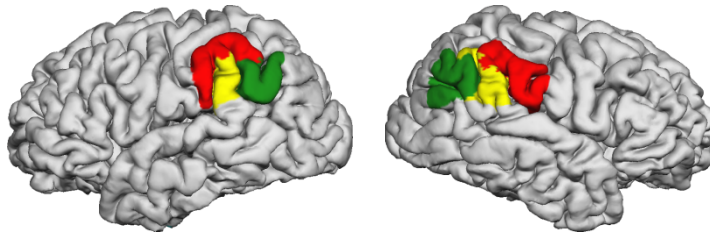
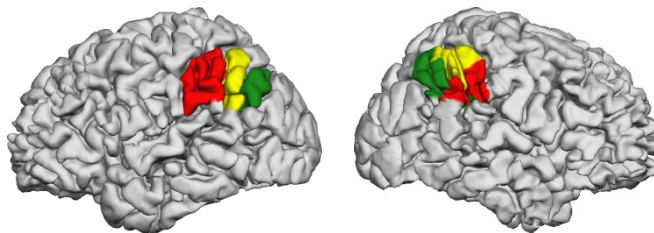
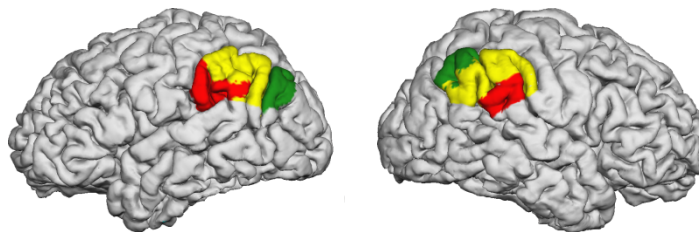
Parzellierung der ROI in 7 Areale

Abbildung 49: Parzellierung der ROI auf der rechten Hemisphäre in 7 Areale.
Farbeinteilung: 1. Areal = dunkelrot, 2. Areal = rot, 3. Areal = hellgrün,
4. Areal = gelb, 5. Areal = blau, 6. Areal = hellblau, 7. Areal = orange

Proband 1Proband 2Proband 3Proband 4Proband 5Proband 6Proband 7

Proband 8Proband 9Proband 10Proband 11Proband 12Proband 13Proband 14

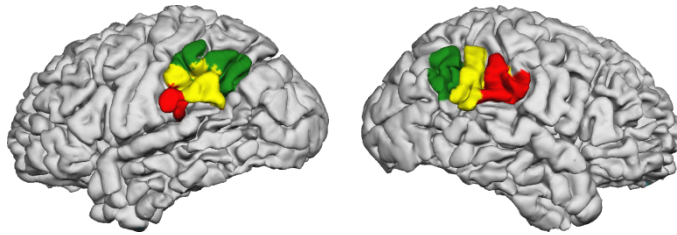
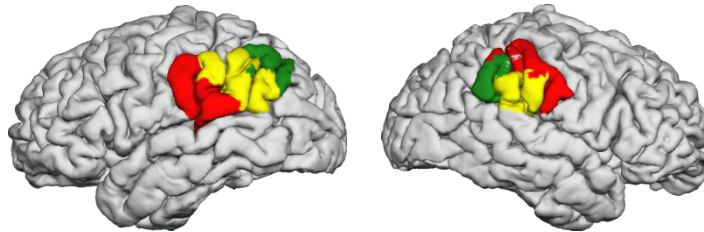
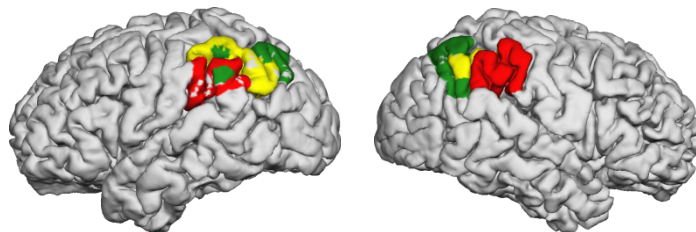
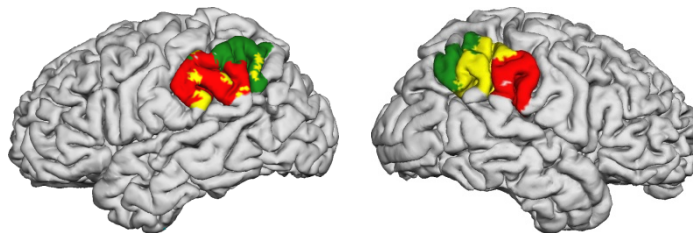
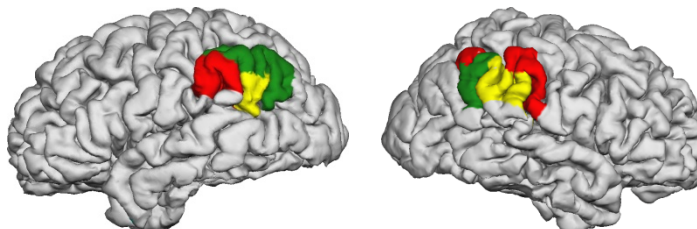
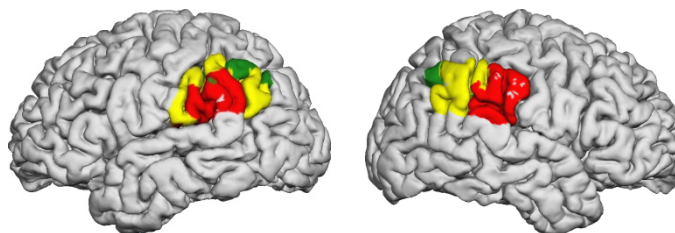
Proband 15Proband 16Proband 17Proband 18Proband 19Proband 20

Abbildung 50: Parzellierungsergebnisse der Probanden auf der pialen Hirnoberfläche.

Tabelle 14: Detaillierte Analyse der Parzellierungsergebnisse mit Einzelauswertung der Probanden.

	2 Areale		3 Areale		4 Areale
	Linke Hemi-sphäre	Rechte Hemisphäre	Linke Hemi-sphäre	Rechte Hemisphäre	Linke Hemi-sphäre
Sind alle Areale deutlich sichtbar vorhanden?	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein, mind. ein Areal ist kaum sichtbar bei 1, 18
Innere Kohärenz	19 von 20 Parzellierungen	17 von 20 Parzellierungen	17 von 20 Parzellierungen	17 von 20 Parzellierungen	7 von 20 Parzellierungen
Bei welchen Probanden liegt innere Kohärenz der Areale vor?	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1, 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 19
Bei welchen Probanden liegt keine innere Kohärenz der Areale vor?	8	7, 8, 10	17, 18, 20	7, 13, 20	5, 8, 10, 12, 17, 18, 20
Reproduzierbarkeit einer allgemeinen Anordnung der Areale?	Ja - anteriores und posteriores Areal	Ja - anteriores und posteriores Areal (außer bei 2, 9, 10, 13, 19)	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal mit rostro-kaudale Anordnung	Ja - anteriores, mediales, posteriores Areal mit rostro-kaudale Anordnung	Teilweise rostro-kaudale Anordnung (nur bei 1, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 16)
Reproduzierbarkeit der Größenverteilung der Areale?	Ja	Ja	Ja	Ja	Teilweise
Ergebnis der Parzellierung in 2 Areale insgesamt?	Homogen	Homogen	Homogen	Homogen	Inhomogen

[illegible]

6. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich während der Anfertigung meiner Promotionsarbeit unterstützt haben.

Herrn PD Dr. S. Geyer danke ich herzlich für die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas und die engagierte Betreuung der Arbeit. Er war ein zuverlässiger Ansprechpartner und hat mit seiner Erfahrung und wertvollen Ratschlägen zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ebenso möchte ich Herrn Dr. T. Knösche für die kontinuierliche Unterstützung des Projekts danken. Seine fachliche Kompetenz und konstruktive Begleitung waren eine sehr große Hilfe. Er stand mir jederzeit mit seinem Rat tatkräftig zur Seite.

Zudem gehört mein Dank Herrn Dr. C. Engel vom Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie. Ihm möchte ich besonders für seine aufmerksame, gründliche und fundierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Studie danken.

Allen Mitarbeitern der Forschungsgruppe Kortikale Netzwerke und Kognitive Funktionen, der Abteilung Neurophysik, der Abteilung Neuropsychologie und dem Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig danke ich für die materielle Unterstützung und das Vertrauen, das sie in mich gesetzt haben. Mein Dank gilt auch den zahlreichen Probanden für die Teilnahme an dieser Studie.

Der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig danke ich für die finanzielle Förderung der Arbeit. Das Promotionsstipendium hat es mir ermöglicht, mich in vollem Umfang auf die Forschungsarbeit zu konzentrieren und hat damit maßgeblich zur Umsetzung des Projekts beigetragen.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. A. Anwander, der mich während der gesamten Zeit bei der Durchführung der Arbeit unterstützt, ermuntert, ermutigt und auch über das Projekt hinaus ständig gefördert hat. Sein persönliches Engagement und seine außerordentliche Hilfsbereitschaft haben die Durchführung dieser Studie erst ermöglicht.

Abschließend danke ich meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern, für die Unterstützung während meiner Studienzeit, ohne die meine Arbeit an dieser Promotion nicht möglich gewesen wäre.

7. ZUSAMMENFASSUNG DER ARBEIT

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med

Titel:

„Konnektivitätsbasierte Parzellierung des humanen inferioren Parietalkortex – eine experimentelle DTI-Analyse“

Publikation:

“Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI” (Ruschel et. al, angenommen von Cerebral Cortex am 21.03.2013)

Eingereicht von:

Michael Ruschel, geboren am 28.10.1985 in Gera

Angefertigt am:

Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig,
Abteilung Neurophysik und Neuropsychologie
Forschungsgruppe Korticale Netzwerke und Kognitive Funktionen

Betreuer:

PD Dr. Stefan Geyer, Dr. Alfred Anwander

Eingereicht:

April, 2013

Einleitung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem strukturellen Aufbau und den Konnektivitäten des **inferioren Parietalkortex (IPC)**. Dieser gehört zum Assoziationskortex und setzt sich aus dem Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis zusammen. Zu den Funktionen des IPC gehört die Integration und Verarbeitung von somatosensorischen (taktilen), auditorischen und visuellen Stimuli. Darüber hinaus spielt der IPC eine wichtige Rolle bei höheren kognitiven Funktionen wie der räumlichen Wahrnehmung, Sprachbildung, Steuerung zielgerichteter motorischer Bewegungen und Gedächtnisbildung (Paxinos und Mai, 2004, Nieuwenhuys et

al., 2007). Demnach ist der IPC eine funktionell und strukturell heterogene Kortexregion, die aus mehreren Subarealen besteht, welche unterschiedliche Teilaufgaben übernehmen.

In zahlreichen Studien am Menschen und Affen hat man versucht, die Subareale des IPC zu identifizieren. Brodmann (1909) unterteilte den humanen IPC anhand der Zytoarchitektur in die zwei Subareale BA 39 (auf dem Gyrus supramarginalis) und BA 40 (auf dem Gyrus angularis). In nachfolgenden Studien der Zytoarchitektur (von Economo und Koskinas, 1925, Gerhardt, 1940, Sarkissov et al., 1955) und Myeloarchitektur (Vogt, 1911, Batsch, 1956) wurden mehr als zwei Subareale gefunden. Neuere zytoarchitektonische Untersuchungen von Caspers et al. (2006, 2012) haben nachgewiesen, dass sich der IPC in sieben Subareale untergliedern lässt, die sich in drei größere Regionen mit rostro-kaudaler Anordnung zusammenfassen lassen. Allerdings gibt es trotz intensiver Studien keine eindeutigen Informationen über den Aufbau dieser Hirnregion, und mögliche Homologien zwischen Menschen und Makaken sind weitestgehend unbekannt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmalig eine konnektivitätsbasierte Parzellierung des menschlichen IPC durchgeführt, um dessen Struktur und Funktion, sowie Homologien zum Makaken genauer aufzuklären. Dieser neuartige Ansatz basiert darauf, dass Areale mit unterschiedlicher Funktion in verschiedene funktionelle Netzwerke eingebunden sind und sich dadurch in ihrem Konnektivitätsmuster unterscheiden (Johansen-Berg, 2009). Mit dem innovativen Verfahren der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) lassen sich in Kombination mit probabilistischer Traktographie die Faserverbindungen am lebenden Individuum ermitteln. Diese Faserverbindungen können automatisch klassifiziert werden, um kortikale Areale mit unterschiedlichem Konnektivitätsmuster, jedoch intern kohärenten Konnektivitäten zu identifizieren (Anwander et al., 2007).

Dieses Verfahren wurde schon mehrfach erfolgreich angewandt, unter anderem für die Parzellierung des medialen präfrontalen Kortex in SMA und Pre-SMA (Johansen-Berg et al., 2004), des Broca-Areals in BA 44, BA 45, frontales Operculum (Anwander et al., 2007), des Cingulum in neun Subareale (Beckmann et al., 2009) und des lateralen prämotorischen Kortex in PMv und PMd (Tomassini et al., 2007, Schubotz et al., 2010).

Methoden

Es wurden diffusionsgewichtete MR-Bilder von 20 rechtshändigen gesunden Probanden (10 weiblich, 10 männlich, Durchschnittsalter 25,5 Jahre) mit einem 3 Tesla Siemens Scanner

am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig aufgenommen. Die Messung umfasste 72 axiale Schichten bei einer maximalen Gradientenstärke von 40 mT/m (Auflösung 1,7 x 1,7 x 1,7 mm). Die Diffusionswichtung erfasste man in 60 verschiedene Richtungen mit 1000 s/mm². Zusätzlich wurden T1- und T2-gewichtete Bilder aufgezeichnet (Auflösung 1,0 x 1,0 x 1,0 mm). Die Scanzeit betrug 45 Minuten.

Die T2-gewichteten Bilder wurden auf die T1-gewichteten Bildern registriert. Die diffusionsgewichteten Bilder wurden bewegungskorrigiert und auf die T2-gewichteten Bilder registriert. Für jedes Voxel berechnete man den Diffusionstensor (Basser et al., 1994). Anschließend bestimmte man für jeden Diffusionstensor die fraktionelle Anisotropie und erstellte ein FA-Bild (Basser und Pierpaoli, 1996).

Der IPC wurde in der linken und rechten Hemisphäre jedes Probanden durch folgende Begrenzungen als Analyseregion definiert: 1) laterale Lippe des intraparietalen Sulcus, 2) kaudale Lippe des postzentralen Sulcus, 3) kaudale Lippe der Sylvischen Fissur, 4) kaudale Schulter des Gyrus angularis.

Die probabilistische Traktographie wurde für alle Voxel am Gray-White-Matter-Interface durchgeführt (Auflösung 1,0 x 1,0 x 1,0 mm³). Sie dient zur Rekonstruktion der Faserverbindungen und beruht auf der anisotropen Diffusion der Wassermoleküle. Dabei wurde die gesamte weiße Substanz durchlaufen. Die Traktogramme der Voxel wurden in einer Korrelationsmatrix miteinander verglichen. Anschließend gruppierte man die Voxel mit ähnlichem Konnektivitätsmuster in zwei bis sieben Cluster. Für die Parzellierung in drei Subareale wurde eine Populationskarte erstellt und auf das MNI-Gehirn projiziert (Collins et al., 1994, Holmes et al., 1998).

Anschließend analysierte man die Konnektivitäten des IPC zu anderen Kortexregionen. Dazu wurden folgende zehn Zielareale definiert: Gyrus frontalis inferior (IFG), Gyrus frontalis medius (MFG), Gyrus frontalis superior (SFG), Gyrus präzentralis (PrCG), Gyrus postzentralis (PoCG), superiorer Parietallappen (SPL), Gyrus temporalis superior (STG), Gyrus temporalis medius (MTG), Gyrus temporalis inferior (ITG), Okkzipitallappen (OCC). Die berechneten Konnektivitätswerte wurden von allen Probanden getrennt nach Zielregion und Hemisphäre gemittelt und abgebildet. Schließlich erfolgte eine statistische Analyse der Konnektivitäten der Subareale auf signifikante Unterschiede (Friedmann-Test, Wilcoxon-Test).

Ergebnis

Der IPC konnte erfolgreich in zwei bis sieben Cluster parzelliert werden. Dabei war die Reproduzierbarkeit und innere Kohärenz für die Parzellierung in drei Subareale über alle Probanden und beide Hemisphären am größten. Demnach lässt sich der menschliche IPC in drei Subareale unterteilen: einen vorderen („IPC anterior = IPCa“), mittleren („IPC middle = IPCm“) und hinteren („IPC posterior = IPCp“). IPCa ist auf dem Gyrus supramarginalis (BA40) lokalisiert, während ICPp auf dem Gyrus angularis (BA 39) liegt. ICPm befindet sich in der Übergangszone zwischen diesen beiden Gyri.

Der IPC und die Subareale IPCa, IPCm, IPCp haben in der linken und rechten Hemisphäre eine vergleichbare Größe. Über alle Hemisphären gesehen, ist IPCa etwas größer, während IPCm und IPCp eine ähnliche Größe besitzen. Die Lokalisation der Schwerpunkte zeigt, dass die Subareale in allen Probanden eine rostro-kaudale Anordnung aufweisen. In der Populationskarte ist eine starke Überlappung der einzelnen Subareale sichtbar, was für eine hohe Übereinstimmung der Parzellierung über die Probanden hinweg spricht.

Die Subareale weisen Gemeinsamkeiten und Unterschiede in ihren Konnektivitäten auf. Alle Areale haben starke Verbindungen mit dem lateralen temporalen Kortex (STG, MTG, ITG), dem superioren Temporallappen (SPL), dem prä- und postzentralen Gyrus (PrCG, PoCG) und dem ventro-lateralen präfrontalen Kortex (IFG, MFG, in der rechten Hemisphäre). Nur sehr schwache Verbindungen existieren zum okzipitalen Kortex (OCC), zum dorso-lateral präfrontalen Kortex (SFG, MFG) und zum ventro-lateralen präfrontalen Kortex (IFG, MFG, in der linken Hemisphäre). Die berechnete Faseranzahl nimmt von rostral nach kaudal (IPCa > IPCm > IPCp) zum superioren Parietallappen zu (in der linken Hemisphäre), während sie zum Gyrus temporalis superior und zum Gyrus frontalis inferior abnimmt (in der rechten Hemisphäre). In der linken Hemisphäre existieren starke Verbindungen zum lateralen temporalen Kortex und zum superioren Parietallappen. In der rechten Hemisphäre gibt es starke Verbindungen zum lateralen temporalen Kortex, zum superioren Parietallappen und zum lateralen frontalen Kortex. Beide Hemisphären sind stark mit dem prä- und postzentralen Gyrus verbunden.

Die statistische Analyse zeigt signifikante Unterschiede in der Konnektivitätsstärke von IPCa, IPCm, IPCp zum superioren Temporallappen (STG) und superioren Parietallappen (SPL). Im Hemisphärenvergleich hat IPCa auf der linken Seite starke Verbindungen zum Gyrus temporalis medius (MTG) und rechts starke Verbindungen zum Gyrus temporalis superior (STG),

Gyrus frontalis superior (SFG) und Gyrus frontalis inferior (IFG). IPCm ist auf der linken Hemisphäre stärker mit dem Gyrus frontalis superior (SFG) und Gyrus frontalis inferior (IFG) verbunden, und IPCp hat rechts mehr Verbindungen zum präzentralen Gyrus (PrCG).

Diskussion

Der IPC des Menschen konnte aufgrund von signifikanten Unterschieden in den Konnektivitäten in die drei Subareale IPCa (rostral), IPCm (mittig), IPCp (kaudal) parzelliert werden. Diese Unterteilung des menschlichen IPC ist vergleichbar mit der des Makaken. Demnach kann der IPC des Makaken nach zytoarchitektonischen (Pandya und Seltzer, 1982, Gregoriou et al., 2006), Tract-Tracing (Rozzi et al., 2006) und elektrophysiologischen Untersuchungen (Rozzi et al., 2008) ebenfalls in drei Subareale (PF, PFG, PG) mit rostro-kaudaler Anordnung untergliedert werden. Beim Makaken sind die Areale PF, PFG und PG mit dem lateralen prämotorischen Kortex (Areal F4, F5) und dem superioren Parietallappen verbunden. Es existieren nur sehr schwache Verbindungen mit dem Temporalkortex (Rozzi et al., 2006, Schmahmann und Pandya, 2006, Schmahmann et al., 2007). Der IPC des Menschen ist mit dem Gyrus frontalis inferior und dem superioren Parietallappen verbunden. Allerdings sind beim Menschen zusätzlich starke Verbindungen zum Temporalkortex vorhanden.

Die Gemeinsamkeiten von Mensch und Makaken in der Parzellierung des IPC und in den Konnektivitäten zum frontalen und parietalen Kortex lassen darauf schließen, dass strukturelle Eigenschaften des IPC im Laufe der Evolution erhalten geblieben sind. Allerdings sind beim Menschen auch Neuentwicklungen nachweisbar. Dazu gehören die deutlich hervortretenden Verbindungen des IPC zum Temporallappen. Diese sind beim Makaken wesentlich schwächer ausgeprägt. Möglicherweise haben sich diese schwachen temporalen Verbindungen während der Evolution weiterentwickelt und sind beim Menschen als Teil des perisylvischen Sprachnetzwerkes an der Sprachbildung beteiligt (Catani et al., 2005, Friederici, 2009).

8. LITERATURVERZEICHNIS

- AMUNTS, K., SCHLEICHER, A. & ZILLES, K. 2007. Cytoarchitecture of the cerebral cortex - More than localization. *Neuroimage*, 37, 1061-1065.
- ANDERSEN, R. A., ASANUMA, C., ESSICK, G. & SIEGEL, R. M. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. *J Comp Neurol*, 296, 65-113.
- ANWANDER, A., TITTEMEYER, M., VON CRAMON, D. Y., FRIEDERICI, A. D. & KNÖSCHE, T. R. 2007. Connectivity-based parcellation of Broca's area. *Cereb Cortex*, 17, 816-825.
- BARRICK, T. R. & CLARK, C. A. 2004. Singularities in diffusion tensor fields and their relevance in white matter fiber tractography. *Neuroimage*, 22, 481-91.
- BASSER, P. J., MATTIELLO, J. & LEBIHAN, D. 1994. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*, 103, 247-54.
- BASSER, P. J. & PIERPAOLI, C. 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 111, 209-19.
- BATSCH, E. 1956. Die myeloarchitektonische Untergliederung des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Hirnforsch*, 2, 259-70.
- BATTAGLIA-MAYER, A., MASCARO, M., BRUNAMONTI, E. & CAMINITI, R. 2005. The overrepresentation of contralateral space in parietal cortex: A positive image of directional motor components of neglect? *Cereb Cortex*, 15, 514-525.
- BECKMANN, M., JOHANSEN-BERG, H. & RUSHWORTH, M. F. 2009. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci*, 29, 1175-90.
- BETZ, W. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehirncentra. *Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften*, 12, 578-580, 595-59.

- BINDER, J. R., DESAI, R. H., GRAVES, W. W. & CONANT, L. L. 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*, 19, 2767-96.
- BRIX, G., KOLEM, H. & NITZ, W. R. 2002. Bildkontraste und Bildgebungssequenzen. *Magnetresonanztomographie. Springer, Berlin Heidelberg New York*, 41-82.
- BROCA, P. 1861. Remarques sur le sie`ge de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphé mie. *Bull Soc Anat Paris*, 36, 330 –357.
- BRODMANN, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*, Leipzig, Barth.
- CABEZA, R., CIARAMELLI, E., OLSON, I. R. & MOSCOVITCH, M. 2008. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci*, 9, 613-25.
- CASPERS, S., EICKHOFF, S. B., RICK, T., VON KAPRI, A., KUHLEN, T., HUANG, R., SHAH, N. J. & ZILLES, K. 2011. Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage*, 58, 362-80.
- CASPERS, S., GEYER, S., SCHLEICHER, A., MOHLBERG, H., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2006. The human inferior parietal cortex: Cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*, 33, 430-448.
- CASPERS, S., ZILLES, K., LAIRD, A. R. & EICKHOFF, S. B. 2010. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage*, 50, 1148-67.
- CATANI, M., HOWARD, R. J., PAJEVIC, S. & JONES, D. K. 2002. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*, 17, 77-94.
- CATANI, M., JONES, D. K., DONATO, R. & FFYTCH, D. H. 2003. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 126, 2093-2107.
- CATANI, M., JONES, D. K. & FFYTCH, D. H. 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*, 57, 8-16.

- COLLINS, D. L., NEELIN, P., PETERS, T. M. & EVANS, A. C. 1994. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr*, 18, 192-205.
- CONSTANTINIDIS, C. & STEINMETZ, M. A. 2005. Posterior parietal cortex automatically encodes the location of salient stimuli. *J Neurosci*, 25, 233-238.
- DALE, A. M., FISCHL, B. & SERENO, M. I. 1999. Cortical surface-based analysis - I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9, 179-194.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., FADIGA, L. & RIZZOLATTI, G. 1998. Neurons responding to the sight of goal-directed hand/arm actions in the parietal area PF (7b) of the macaque monkey. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 24/1, 654.
- FOGASSI, L. & LUPPINO, G. 2005. Motor functions of the parietal lobe. *Curr. Opinion Neurobiol.*, 15, 626-631.
- FRIEDERICI, A. D. 2009. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn Sci*, 13, 175-81.
- GARDNER, E. P., BABU, K. S., REITZEN, S. D., GHOSH, S., BROWN, A. S., CHEN, J., HALL, A. L., HERZLINGER, M. D., KOHLENSTEIN, J. B. & RO, J. Y. 2007. Neurophysiology of prehension. I. Posterior parietal cortex and object-oriented hand behaviors. *J Neurophysiol*, 97, 387-406.
- GERHARDT, E. 1940. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Psychol Neurol*, 49, 367-419.
- GRAVES, W. W., DESAI, R., HUMPHRIES, C., SEIDENBERG, M. S. & BINDER, J. R. 2009. Neural systems for reading aloud: a multiparametric approach. *Cereb Cortex*, 20, 1799-815.
- GREFKES, C. & FINK, G. R. 2005. The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J Anat.*, 207, 3-17.
- GREGORIOU, G. G., BORRA, E., MATELLI, M. & LUPPINO, G. 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 496, 422-451.

- HARTWIGSEN, G., BAUMGAERTNER, A., PRICE, C. J., KOEHNKE, M., ULMER, S. & SIEBNER, H. R. 2010. Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 16494-9.
- HOLMES, C. J., HOGE, R., COLLINS, L., WOODS, R., TOGA, A. W. & EVANS, A. C. 1998. Enhancement of MR images using registration for signal averaging. *J Comput Assist Tomogr*, 22, 324-33.
- HUMPHRIES, C., BINDER, J. R., MEDLER, D. A. & LIEBENTHAL, E. 2007. Time course of semantic processes during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 36, 924-32.
- HYVARINEN, J. 1981. Regional distribution of functions in parietal association area 7 of the monkey. *Brain Res*, 206, 287-303.
- JIRSA, V. K. & MCINTOSH, A. R. 2007. *Handbook of brain connectivity*, Springer Berlin.
- JOHANSEN-BERG, H., BEHRENS, T. E., ROBSON, M. D., DROBNJAK, I., RUSHWORTH, M. F., BRADY, J. M., SMITH, S. M., HIGHAM, D. J. & MATTHEWS, P. M. 2004. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 13335-40.
- JOHANSEN-BERG, H., BEHRENS, T.E.J. 2009. *Diffusion MRI: From Quantitative Measurement to In vivo Neuroanatomy*, Elsevier, Academic Press, Amsterdam.
- KELLY, C., UDDIN, L. Q., SHEHZAD, Z., MARGULIES, D. S., CASTELLANOS, F. X., MILHAM, M. P. & PETRIDES, M. 2010. Broca's region: linking human brain functional connectivity data and non-human primate tracing anatomy studies. *Eur J Neurosci*, 32, 383-98.
- KOCH, M. A., NORRIS, D. G. & HUND-GEORGIADIS, M. 2002. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 16, 241-250.
- KOHLER, E., KEYSERS, C., UMILTA, M. A., FOGASSI, L., GALLESE, V. & RIZZOLATTI, G. 2002. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*, 297, 846-8.

- LEHERICY, S., DUCROS, M., KRAINIK, A., FRANCOIS, C., VAN DE MOORTELE, P. F., UGURBIL, K. & KIM, D. S. 2004. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum. *Cereb Cortex*, 14, 1302-1309.
- LEINONEN, L. & NYMAN, G. 1979. II. Functional properties of cells in anterolateral part of area 7 associative face area of awake monkeys. *Exp Brain Res*, 34, 321-33.
- MACKAY, W. A. 1992. Properties of reach-related neuronal activity in cortical area 7A. *J Neurophysiol*, 67, 1335-45.
- MACKAY, W. A., MENDONCA, A. J. & RIEHLE, A. 1994. Spatially modulated touch responses in parietal cortex. *Brain Res*, 645, 351-5.
- MARS, R. B., JBABDI, S., SALLET, J., O'REILLY, J. X., CROXSON, P. L., OLIVIER, E., NOONAN, M. P., BERGMANN, C., MITCHELL, A. S., BAXTER, M. G., BEHRENS, T. E., JOHANSEN-BERG, H., TOMASSINI, V., MILLER, K. L. & RUSHWORTH, M. F. 2011. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *J Neurosci*, 31, 4087-100.
- MARTINOS CENTER FOR BIOMEDICAL IMAGING *Freesurfer Software*, Boston, Webseite <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>.
- MCLACHLAN, G. J. & BASFORD, K. E. 1988. *Mixture Models: Inference and Applications to Clustering*, Dekker.
- MORI, S. 2007. *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*, Amsterdam, Elsevier.
- MOUNTCASTLE, V. B., LYNCH, J. C., GEORGOPOULOS, A., SAKATA, H. & ACUNA, C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: Command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol*, 38, 871-908.
- NIEUWENHUYS, R., VOOGD, J. & VAN HUIJZEN, C. 1988. *The Human Central Nervous System (3rd Ed.)*, Berlin, Springer.
- NIEUWENHUYS, R., VOOGD, J. & VAN HUIJZEN, C. 2007. *The Human Central Nervous System (4th Ed.)*, Berlin, Springer.

- NISSL, F. 1894. Über eine neue Untersuchungsmethode des Zentralorgans, speziell zur Feststellung der Lokalisation der Nervenzellen. *Centralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiat. Bd. XXVI. S. 607–612. 1894. u. Psychiat. Bd. XXVI. S. 607–612. 1894.*
- OBLERER, J., BOECKER, H., DRZEZGA, A., HASLINGER, B., HENNENLOTTER, A., ROETTINGER, M., EULITZ, C. & RAUSCHECKER, J. P. 2006. Vowel sound extraction in anterior superior temporal cortex. *Hum Brain Mapp*, 27, 562-71.
- ONO, M., KUBIK, S., ABERNATHEY, C.D. 1990. *Atlas of the Cerebral Sulci*, Stuttgart, Thieme.
- PANDYA, D. N. & SELTZER, B. 1982. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 204, 196-210.
- PASSINGHAM, R. 2009. How good is the macaque monkey model of the human brain? *Curr Opin Neurobiol*, 19, 6-11.
- PAXINOS, G. & MAI, J. K. 2004. *The human nervous system*, Academic Press.
- PETRIDES, M. & PANDYA, D. N. 1984. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 228, 105-16.
- PETRIDES, M. & PANDYA, D. N. 2002. Comparative cytoarchitectonic analysis of the human and the macaque ventrolateral prefrontal cortex and corticocortical connection patterns in the monkey. *Eur J Neurosci*, 16, 291-310.
- PETRIDES, M. & PANDYA, D. N. 2009. Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLoS Biol*, 7, e1000170.
- PRICE, C. J. 2000. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, 197, 335-359.
- RAFFI, M. & SIEGEL, R. M. 2007. A functional architecture of optic flow in the inferior parietal lobule of the behaving monkey. *PLoS One*, 2, e200.
- RIVIERE, D. & COINTEPAS, Y. *Anatomist Software*, Neurospin Institut, Bâtiment 145, Point Courrier 156, CEA-Saclay Center, F91191 Gif-sur-Yvette Cedex, Frankreich, Webseite <http://anatomist.info>.

- RIZZOLATTI, G. & CRAIGHERO, L. 2004. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-192.
- RIZZOLATTI, G., LUPPINO, G. & MATELLI, M. 1998. The organization of the cortical motor system: New concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106, 283-296.
- ROZZI, S., CALZAVARA, R., BELMALIH, A., BORRA, E., GREGORIOU, G. G., MATELLI, M. & LUPPINO, G. 2006. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex*, 16, 1389-1417.
- ROZZI, S., FERRARI, P. F., BONINI, L., RIZZOLATTI, G. & FOGASSI, L. 2008. Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: Electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *Eur J Neurosci*, 28, 1569-1588.
- RUSHWORTH, M. F. S., BEHRENS, T. E. J. & JOHANSEN-BERG, H. 2006. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex*, 16, 1418-1430.
- SANIDES, F. 1962. *Die Architektonik des menschlichen Stirnhirns*, Springer-Verlag.
- SARKISSOV, S. A., FILIMONOFF, I. N., KONONOWA, E. P., PREOBRASCHENSKAJA, I. S. & KUKUEW, L. A. 1955. *Atlas of the Cytoarchitectonics of the Human Cerebral Cortex*, Moscow, Medgiz.
- SCHMAHMANN, J. D. & PANDYA, D. N. 2006. *Fiber Pathways of the Brain*, Oxford, Oxford University Press.
- SCHMAHMANN, J. D., PANDYA, D. N., WANG, R., DAI, G., D'ARCEUIL, H. E., DE CRESPIGNY, A. J. & WEDEEN, V. J. 2007. Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130, 630-653.
- SCHUBOTZ, R. I., ANWANDER, A., KNOSCHE, T. R., VON CRAMON, D. Y. & TITTEMEYER, M. 2010. Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. *Neuroimage*, 50, 396-408.

- SHULMAN, G. L., D'AVOSSA, G., TANSY, A. P. & CORBETTA, M. 2002. Two attentional processes in the parietal lobe. *Cereb Cortex*, 12, 1124-31.
- STIELTJES, B., KAUFMANN, W. E., VAN ZIJL, P. C., FREDERICKSEN, K., PEARLSON, G. D., SOLAIYAPPAN, M. & MORI, S. 2001. Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *Neuroimage*, 14, 723-35.
- STUDHOLME, C., HILL, D. L. & HAWKES, D. J. 1997. Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures. *Med Phys*, 24, 25-35.
- TALAIRACH, J., TOURNOUX, P. 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. 3-Dimensional Proportional System: An Approach to Cerebral Imaging*, Stuttgart, Thieme.
- TOGA, A. W., THOMPSON, P. M., MORI, S., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2006. Towards multimodal atlases of the human brain. *Nature Rev Neurosci*, 7, 952-966.
- TOMASSINI, V., JBABDI, S., KLEIN, J. C., BEHRENS, T. E. J., POZZILLI, C., MATTHEWS, P. M., RUSHWORTH, M. F. S. & JOHANSEN-BERG, H. 2007. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci*, 27, 10259-10269.
- VANDUFFEL, W., FIZE, D., PEUSKENS, H., DENYS, K., SUNAERT, S., TODD, J. T. & ORBAN, G. A. 2002. Extracting 3D from motion: Differences in human and monkey intraparietal cortex. *Science*, 298, 413-415.
- VIGNEAU, M., BEAUCOUSIN, V., HERVE, P. Y., DUFFAU, H., CRIVELLO, F., HOUDE, O., MAZOYER, B. & TZOURIO-MAZOYER, N. 2006. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30, 1414-32.
- VOGT, C. & VOGT, O. 1919. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol*, 25, 279-461.

- VOGT, O. 1911. Die Myeloarchitektonik des Isocortex parietalis. *J Psychol Neurol*, 18, 379-390.
- VON BONIN, G. & BAILEY, P. 1947. *The Neocortex of Macaca Mulatta*, Urbana, Illinois, University of Illinois Press.
- VON ECONOMO, K. & KOSKINAS, G. 1925. *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*, Wien, Springer.
- WEISHAUP, D., KÖCHLI, V. D. & MARINCEK, B. 2001. *Wie funktioniert MRI? - Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Verlag.
- WIEGELL, M. R., LARSSON, H. B. & WEDEEN, V. J. 2000. Fiber crossing in human brain depicted with diffusion tensor MR imaging. *Radiology*, 217, 897-903.
- YOKOCHI, H., TANAKA, M., KUMASHIRO, M. & IRIKI, A. 2003. Inferior parietal somatosensory neurons coding face-hand coordination in Japanese macaques. *Somatosensory and Motor Research*, 20, 115-125.

9. PUBLIKATION

Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI

Michael Ruschel¹, Thomas R. Knösche¹, Angela D. Friederici², Robert Turner³,
Stefan Geyer^{3,*}, Alfred Anwander^{1,2,*}

¹ Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Research Group “Cortical Networks and Cognitive Functions”, Leipzig, Germany

² Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Department of Neuropsychology, Leipzig, Germany

³ Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Department of Neurophysics, Leipzig, Germany

* S.G. and A.A. share senior authorship.

Connectivity Architecture and Subdivision of the Human Inferior Parietal Cortex Revealed by Diffusion MRI

Michael Ruschel¹, Thomas R. Knösche¹, Angela D. Friederici², Robert Turner³, Stefan Geyer³, and Alfred Anwander^{1,2}

¹Research Group “Cortical Networks and Cognitive Functions”, ²Department of Neuropsychology, ³Department of Neurophysics, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Leipzig, Germany

Address correspondence to Alfred Anwander, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, Stephanstrasse 1a, 04103 Leipzig, Germany. Email: anwander@cbs.mpg.de; <http://www.cbs.mpg.de/~anwander>
Stefan Geyer and Alfred Anwander share senior authorship.

The human inferior parietal cortex convexity (IPCC) is an important association area, which integrates auditory, visual, and somatosensory information. However, the structural organization of the IPCC is a controversial issue. For example, cytoarchitectonic parcellations reported in the literature range from 2 to 7 areas. Moreover, anatomical descriptions of the human IPCC are often based on experiments in the macaque monkey. In this study, we used diffusion-weighted magnetic resonance imaging combined with probabilistic tractography to quantify the connectivity of the human IPCC, and used this information to parcellate this cortex area. This provides a new structural map of the human IPCC, comprising 3 subareas (inferior parietal cortex anterior, IPC middle, and IPC posterior) of comparable size, in a rostro-caudal arrangement in the left and right hemispheres. Each subarea is characterized by a connectivity fingerprint, and the parcellation is similar to the subdivision reported for the macaque IPCC with 3 areas in a rostro-caudal arrangement (PF, PFG, and PG). However, the present study also reliably demonstrates new structural features in the connectivity pattern of the human IPCC, which are not known to exist in the macaque. This study quantifies intersubject variability by providing a population representation of the subarea arrangement and demonstrates the substantial lateralization of the connectivity patterns of the IPCC.

Keywords: connectivity-based parcellation, diffusion MRI, diffusion tensor imaging, human parietal lobe, inferior parietal cortical convexity, probabilistic tractography

Introduction

The human inferior parietal cortex convexity (IPCC) is an important association area, which integrates auditory, visual, and somatosensory information. This region plays a prominent role in visuo-spatial attention, especially in the right hemisphere, and in particular in the stimulus-driven ventral frontoparietal attention network. In contrast, the superior posterior parietal lobe (SPL) is (bilaterally) engaged in the more endogenously driven dorsal attention network (Corbetta and Shulman 2002). A second important area of involvement for the IPCC is in episodic memory retrieval. Paralleling the dichotomy of their involvement in the attention networks, the SPL is more associated with endogenous or voluntary processes, while the IPCC supports processes like recollection, driven by external events (Cabeza et al. 2008; Vilberg and Rugg 2008). Moreover, in the left hemisphere, the IPCC is an important constituent of the cortical language network (Sakai et al. 2001; Binder et al. 2009; Graves et al. 2010; Hartwigsen et al. 2010; Price 2010).

There is evidence that the IPCC can be further subdivided into functional subareas. For example, familiarity-based

episodic memory effects are primarily found in the rostral part of IPCC (approximately the supramarginal gyrus; Cabeza et al. 2008; Vilberg and Rugg 2008). This same rostral area is related to covert articulation and phonological decision/mapping within the language network, while the caudal part of IPCC (approximately the angular gyrus) is involved in semantic retrieval (Vigneau et al. 2006; Binder et al. 2009; Graves et al. 2010; Price 2010).

Hence, the IPCC accommodates a rich variety of cognitive functionality, which maps onto distinct functionally specialized subareas. This is likely to be paralleled by a similar structural organization of anatomically distinct subareas. However, this subdivision remains a controversial issue. Brodmann (1909), in his “classical” cytoarchitectonic map, subdivided the IPCC into 2 regions: Rostral area 40 (on the supramarginal gyrus) and caudal area 39 (on the angular gyrus). Subsequent investigators, using cytoarchitecture (von Economo and Koskinas 1925; Gerhardt 1940; Sarkissov et al. 1955) or myeloarchitecture (Vogt 1911; Batsch 1956), parcellated the IPCC into a higher number of regions, each characterized by a specific regional architectonic layout (termed “subareas” or “subregions”). A recent study (Caspers et al. 2006), using state-of-the-art observer-independent cytoarchitectonic mapping (Schleicher et al. 1999), found 7 areas in the IPCC: 5 in its rostral part (broadly equivalent to Brodmann area 40) and 2 in its caudal part (broadly equivalent to Brodmann area 39). Subsequently, Caspers et al. (2013) used receptor mapping and showed that these 7 areas could be clustered into 3 larger rostro-caudally arranged regions.

In the macaque monkey, the situation is more straightforward. The classical cyto- and myeloarchitectonic literature identified 1 (Brodmann 1909) or 2 (Vogt and Vogt 1919; von Bonin and Bailey 1947) regions. Multimodal studies employing architectonic mapping (Pandya and Seltzer 1982; Gregoriou et al. 2006), in vitro autoradiography of the distribution of neurotransmitter binding sites (Geyer et al. 2005), tract tracing (Pandya and Seltzer 1982; Rozzi et al. 2006), and electrophysiology (Rozzi et al. 2008) converge on a parcellation into 4 regions: PF, PFG, PG, and Opt—aligned in a rostro-caudal arrangement along the longitudinal axis of the IPCC. The nomenclature of the areas were proposed by Pandya and Seltzer (1982), based on the initial naming convention by von Bonin and Bailey (1947). The 4 areas markedly differ in their architectonic organization (cytoarchitecture, myeloarchitecture, regional distribution of neurotransmitter binding sites, and immunoreactivity; Geyer et al. 2005; Gregoriou et al. 2006), frontal, parietal, as well as temporal cortical connections (Rozzi et al. 2006), and in the somatosensory, visual, as well as motor responses of their neurons (Rozzi et al. 2008).

However, despite this extensive characterization, their possible homologs in humans are still unclear.

In humans, a different perspective may shed new light on this old problem: Not only cyto- or myeloarchitecture, but also connectivity patterns can structurally (and therefore, also functionally) characterize cortical areas. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (dMRI), combined with probabilistic tractography, elegantly measures such connectivity patterns noninvasively in living participants (Johansen-Berg et al. 2004; Anwander et al. 2007). This technique can be used to compute connectivity fingerprints that characterize the connectivity of a brain area under investigation with a collection of preselected target areas. For example, Behrens et al. (2003) parcellated the human thalamus, according to its connectivity to a number of macroanatomically defined cortical regions. More recently, Rushworth et al. (2006) used probabilistic tractography to characterize the connectivity profile of 6 predefined target regions in the lateral parietal cortex with 3 predefined regions elsewhere in the brain (superior colliculus, parahippocampal gyrus, and ventral premotor cortex), which are known to project differentially to 3 distinct regions in macaque parietal cortex. They provide a detailed comparison of the connection pathways between these areas to corresponding pathways in the macaque brain.

A different, less hypothesis driven, approach exploits the fact that probabilistic tractography is able to estimate the connectivity profile of each point in a region of interest (ROI; here the IPCC) to the rest of the brain. With an automatic clustering algorithm, cortical regions can then be identified, which feature internally coherent but mutually distinct connectivity (Anwander et al. 2007). This approach has been successfully applied to parcellate the medial premotor cortex into supplementary and presupplementary motor areas (Johansen-Berg et al. 2004), the lateral premotor cortex into its dorsal and ventral subregions (Tomassini et al. 2007; Schubotz et al. 2010), Broca's area into Brodmann areas (BA) 44 and 45 (Anwander et al. 2007; Klein et al. 2007), and the cingulate cortex into anterior, midcingulate, and posterior subregions (Beckmann et al. 2009). Very recently, Mars et al. (2011) investigated the right parietal cortex, including the IPCC, using mixed anatomical criteria: Areas had to be both compact and similarly connected as measured with diffusion MRI. An ROI that included the anterior parts of the occipital lobe and the parietal operculum was subdivided into 5 areas, arranged along the rostral-caudal axis. Additionally, they investigated functional connectivity from parietal cortex to some frontal and medio-temporal target areas using functional magnetic resonance imaging (fMRI) resting-state activity in both macaque monkeys and humans.

If human and macaque IPCC are indeed homologous brain regions, their long-range connectivity (The term "long-range connectivity" here refers to fiber connections that run through the white matter, as opposed to "short-range" intracortical connections.) patterns should be similar. This has been demonstrated recently by Caspers et al. (2011), who compared tract-tracing results from macaques with probabilistic tractograms of cytoarchitecturally predefined areas in humans.

Here, in contrast to the work of Caspers et al. (2011), we used dMRI probabilistic tractography, not only to characterize the connectivity profiles of IPCC subareas, but also to define these subareas in the first place. In extension to the work of Mars et al. (2011), we aimed at studying interhemispherical differences and similarities in IPCC structural organization in the light of the known strong functional lateralization (see

above), at directly comparing the anatomical parcellation and connectivity of IPCC with the connectional architecture of macaque IPCC (based on classical tract tracing), and at assessing the interindividual variance of the parcellation results and the associated connectivity patterns. The results will help to resolve the question of whether or not there is a fine-grained homology between human and macaque IPCC.

Materials and Methods

Participants

Twenty right-handed volunteers (10 males and 10 females, age 25.5 ± 3.5 years) participated in the study. All participants gave written informed consent before being included in the experiment. The participants had no history of neurologic, psychiatric, or other major medical disorders and did not take any medication at the time of data acquisition. The experimental set-up was approved by the local ethics committee of the University of Leipzig, Germany. Data were handled anonymously.

Data Acquisition and Preprocessing

We acquired diffusion-weighted and high-resolution 3-dimensional (3D) T_1 -weighted images on a Siemens 3-T Trio scanner with an 8-channel array head coil and maximum gradient strength of 40 mT/m. For the dMRIs, we employed a spin-echo echo-planar imaging sequence (repetition time, TR = 12 s, echo time, TE = 100 ms, 72 axial slices, resolution $1.7 \times 1.7 \times 1.7$ mm, no cardiac gating, 60 diffusion directions evenly distributed over the hemisphere, b -value = 1000 s/mm^2). In addition, we acquired 7 data sets with no diffusion weighting, first at the beginning and then after each block of 10 diffusion-weighted images, to serve as anatomical reference for motion correction. To increase the signal-to-noise ratio, we repeated the measurement 3 times, resulting in a total scan time of approximately 45 min. For the high-resolution T_1 -weighted images, we employed a 3D magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo sequence (TR = 1300 ms, time to inversion = 650 ms, TE = 3.97 ms, flip angle 10° , 176 sagittal slices, resolution $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ mm, 2 repetitions, total scan time 12 min).

We reoriented the T_1 -weighted images to the sagittal plane through the anterior and posterior commissures and used the images without diffusion weighting to estimate motion correction parameters using rigid-body transformations (Jenkinson et al. 2002), implemented in FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>; FMRIB Software Library, University of Oxford). We combined the motion correction for dMRI data with global registration to the T_1 anatomy, corrected the gradient directions of each volume with the rotation parameters, interpolated the registered images to an isotropic voxel resolution of 1 mm, and averaged each subject's 3 acquisitions. Finally, we computed the diffusion tensor, the 3 eigenvectors, and the fractional anisotropy (FA) value for each voxel (Basser et al. 1994). The FA image was used to create a mask for the tractography, including brain white matter and neighboring gray matter (threshold: FA > 0.08). By rigid mapping of the diffusion images and the gradient directions to the standardized anatomical space, we were able to perform tractography in a common anatomical space. The rigid registration of all dMRIs to the slightly rotated T_1 space introduces the same amount of smoothing (caused by the interpolation) to all dMRIs. This reduces a potential directional bias, which might be caused by a varying amount of interpolation for the different dMRIs in the motion correction procedure. Additionally, the registration to the T_1 space circumvented additional alignment steps after the preprocessing, without altering the tractography results compared with a tracking procedure in the native diffusion space. This was confirmed by computing the cross-correlation between the tractograms computed in the 2 different spaces, quantified by a high correlation value (mean correlation in a single ROI = 0.85, SD 0.02).

Definition of the Region of Interest

Initially, the ROIs for tractography and parcellation were manually defined simultaneously on the pial and inflated white matter surfaces (Fischl et al. 1999) as generated by FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh>.

harvard.edu; Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, USA). Since we focused our analysis on the convexity of the inferior parietal cortex, we excluded areas lying in the depth of the intraparietal sulcus (IPS), postcentral sulcus, and parietal operculum. Hence, we chose macroanatomical landmarks on or close to the exposed cortical surface as borders of the ROI: The lateral lip of the IPS (1 in Fig. 1A), the caudal lip of the postcentral sulcus (2 in Fig. 1A), the dorsal lip of the lateral fissure (3 in Fig. 1A), and the caudal shoulder of the angular gyrus (4 in Fig. 1A). The neighboring 2 cytoarchitectonically and functional different areas called the human intraparietal area 1 and the human intraparietal area 2, in the IPS (Choi et al. 2006), which extend up to the shoulder of the sulcus were assured not to be part of the ROI. For the correct identification of the sulci, we used the “Atlas of the Cerebral Sulci” (Ono et al. 1990) to analyze the sulcal variability.

As a second step, we transformed the defined surface labels into the voxel space and used them as template to interactively mark all voxels within this ROI that are located at the gray-white matter interface (derived from the coregistered FA images with $FA > 0.15$) using the software Anatomist (<http://anatomist.info>, Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay, France) (1 in Fig. 1B). These voxels were used as seed points for subsequent diffusion tractography (2 in Fig. 1B). Voxels in the fundus of the bordering sulci were excluded to prevent connections with deep white matter structures in the parietal lobe like the long segment of the arcuate fascicle (Catani et al. 2005).

Tractography and Connectivity-Based Parcellation

We used the probabilistic tractography method and the connectivity-based parcellation scheme similar to the one proposed by Anwander et al. (2007). The underlying concept of connectivity-based parcellation is that cortical areas with similar anatomical connectivity are combined into a region, which is segregated from neighboring regions with different connectivities. The connectivity pattern of a cortical voxel is approximated by the tractogram associated with its immediately underlying white matter voxel. Figure 1B illustrates the general principle of the parcellation technique. For each seed voxel within the ROI (1 in Fig. 1B), we computed a probabilistic tractogram (2 in Fig. 1B) and arranged the correlation values between any 2 of these tractograms in a connectivity correlation matrix. In contrast to Anwander et al. (2007), who used a *k*-means clustering approach in order to define the groups

of voxels with similar connectivity (3 in Fig. 1B), we applied a cluster algorithm based on a Gaussian Mixture Model (as implemented in MatLabTM) to the columns of the connectivity correlation matrix. This technique is better suited to cope with clusters, showing differences in intracluster homogeneity (Gorbach et al. 2011).

A challenge for any clustering method is the trade-off between model consistency (how well does the clustering describe the structure of the data) and model complexity (preference of a simple model that describes the relevant features and ignores noise). Here, the clusters had to be defined a priori. We tested the different numbers of clusters ($2 \leq n \leq 7$), but accepted only those solutions that were consistent across hemispheres and participants, that is, the principal arrangement of cortical areas (e.g., from inferior to superior or from anterior to posterior) associated with the clusters had to be the same. As a second requirement, each area had to represent a single topologically compact region of the cortex. Additionally, we characterized each area by its tractographic signature (i.e. its average tractogram). As a final step, we mapped the resulting clusters back onto the cortical surface of each individual brain (4 in Fig. 1B). The fact that this clustering approach yields neuroanatomically meaningful results has been substantiated in recent publications (Johansen-Berg et al. 2005; Anwander et al. 2007; Beckmann et al. 2009; Schubotz et al. 2010).

For interpretation of the parcellation results, we first assessed the positions (computed as center-of-mass, in Talairach coordinates) and sizes (by voxel counting) of all IPCC subareas in all participants and hemispheres. We computed the mean and standard deviation (SD) of these values for all participants.

To assess each area's topographical variability, we computed for each cluster a population overlap map. Therefore, we dilated the clusters (voxels at the gray-white matter interface) by 3 mm orthogonally to the surface and normalized all individual brains and clusters to the Montreal Neurological Institute (MNI) single-subject brain (known as “colin27”), superimposed them in 3D space, and computed the population maps (Fig. 5). This map shows, for each cluster and each voxel in MNI space, how many brains ($0 \leq n \leq 20$) have a representation of this cluster in the particular voxel.

Connectivity Analysis

We qualitatively assessed the global connectivity profile of each IPCC subarea by mapping the values of its tractographic signature. The

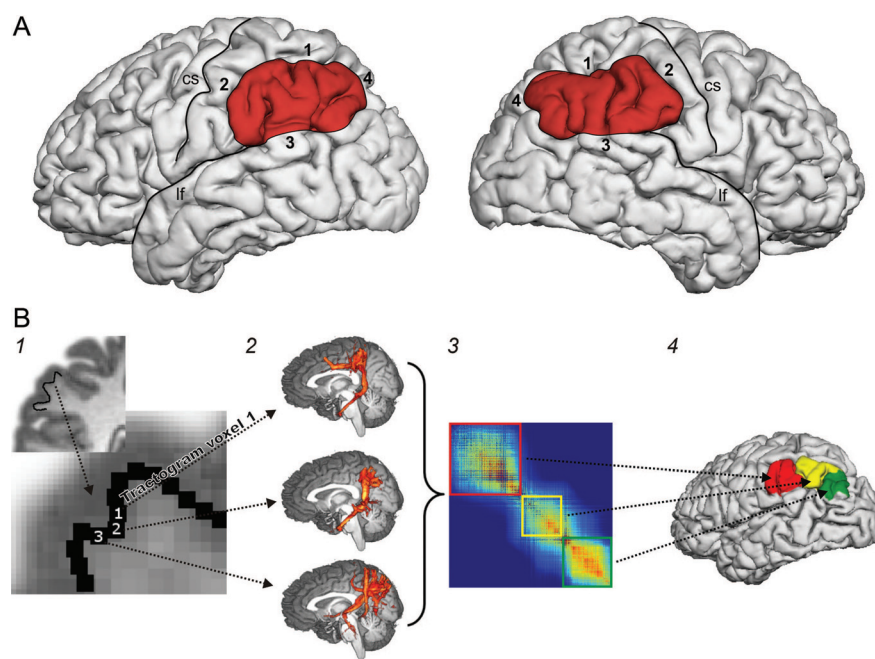


Figure 1. (A) Inferior parietal cortex ROI on a representative subject. (1) IPS/lateral lip; (2) postcentral sulcus/caudal lip; (3) lateral fissure/dorsal lip; (4) angular gyrus/caudal shoulder; cs, central sulcus; lf, lateral fissure. (B) General methodology of connectivity-based cortex parcellation. (1) Seed voxels for probabilistic tractography are placed in white matter at the gray-white matter interface of the IPCC. (2) For each of these voxels, a probabilistic tractogram is computed. (3) The matrix containing the correlations between all these tractograms is divided into clusters of voxels with similar correlation to the tractograms of other voxels. (4) Each of these clusters corresponds to a certain area on the cortical surface.

seed regions for the tractography were derived from the population map with a minimum overlap of 5 participants. Seed voxels within overlapping areas were assigned to the subarea with the maximum probability value. For tractography, the seed regions were morphed to the single-subject brains. The connectivity was computed using a total of 100 000 random walks (cf. Anwander et al. 2007) per seed region. The single-subject connectivity patterns were normalized to the MNI brain and averaged over all participants. The average connectivity values in the gray-white matter interface were visualized on an inflated cortex representation of the MNI brain (Fig. 6). To quantitatively compare the connectivity patterns between the subareas, and thereby establish significant differences between these areas in terms of long-range connectivity, we analyzed each area's connectivity strength with specific target regions for all participants separately. For this purpose, we interactively defined 10 gyrus-based target ROIs (on the average brain over 20 participants; see Fig. 2).

These target ROIs were defined by macroanatomical landmarks (sulci) on the inflated brain surface by manual refinement of the automatic gyrus labeling computed by FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging). The labeled cortical regions were mapped onto the brain volume and warped by nonlinear registration of the mean brain to the individual T_1 anatomy of the 20 participants. The correct warping of the target regions were manually validated in every individual subject. Analog to the seed ROI definition, we labeled all voxels at the gray-white matter interface within each region as target voxels. On a single participant basis (and separately for each hemisphere), we computed how many of the random walks starting in each IPCC subarea reached each target. For statistical analysis of these connectivity values, which cannot assumed to follow a normal distribution, we used the nonparametric Friedman repeated-measures analysis of variance model (factor 1: IPCC area, factor 2: target; each hemisphere treated separately) and a Wilcoxon signed-rank test for post hoc pairwise comparisons between the levels of factor 1 (i.e., IPCC areas). All P -values were Bonferroni corrected for multiple comparisons. For testing connectivity differences between the hemispheres, the same procedure was used.

Results

We varied the number of clusters between 2 and 7 and found 3 to be the maximum number, for which the clusters were compact with a consistent principal spatial arrangement across

participants (see Materials and Methods). More specifically, in 37 of the 40 tested hemispheres, we found 3 compact, and approximately equal-sized regions, in a roughly rostral-caudal arrangement, referred to as inferior parietal cortex anterior (IPCa), IPC middle (IPCm), and IPC posterior (IPCp; Fig. 3). Figure 3 also shows the morphometric characterization of the areas in 4 typical participants (for all participants, see Supplementary Fig. 1*a,b* in the Supplementary data).

The variability and reproducibility of the parcellation results of all participants are represented by the centers of mass of subareas (Fig. 4). From Figure 4, one can see that IPCa mainly coincides with the supramarginal gyrus (roughly BA 40), while IPCp maps onto the angular gyrus (BA 39). Area IPCm is located in the transition area between the 2 gyri. The IPCCs of the left and right hemispheres (as well as the corresponding subareas) were found to have similar sizes (Fig. 4). Comparing the sizes of the subareas across hemispheres, we found similar sized IPCm and IPCp and a slightly bigger IPCa. The size of the subareas was measured by counting the number of boundary voxels at the gray-white matter interface. This number was converted into cm^2 representing the size of each areas folded surface. The centers of mass of the subareas show a consistent rostro-caudal arrangement across participants. In the right hemisphere, the regions are located slightly more anteriorly. The variability of the spatial location across participants is comparable for all subareas (see SDs in Fig. 4).

Figure 5 shows the population maps, illustrating that the variability of the computed IPCC subareas over participants displayed on the single-subject MNI standard brain. The strong overlap of the population map across subjects shows the consistency of the subdivision into 3 areas. The agreement was best for the IPCa area. Left and right hemispheres show similar results. The full 3D population maps in the MNI space of all IPCC areas are publicly available (<http://openscience.cbs.mpg.de/ipcc>) and additionally provided in Supplementary data (Supplementary file 3), which can be used with functional imaging software packages, such as FSLView or SPM.

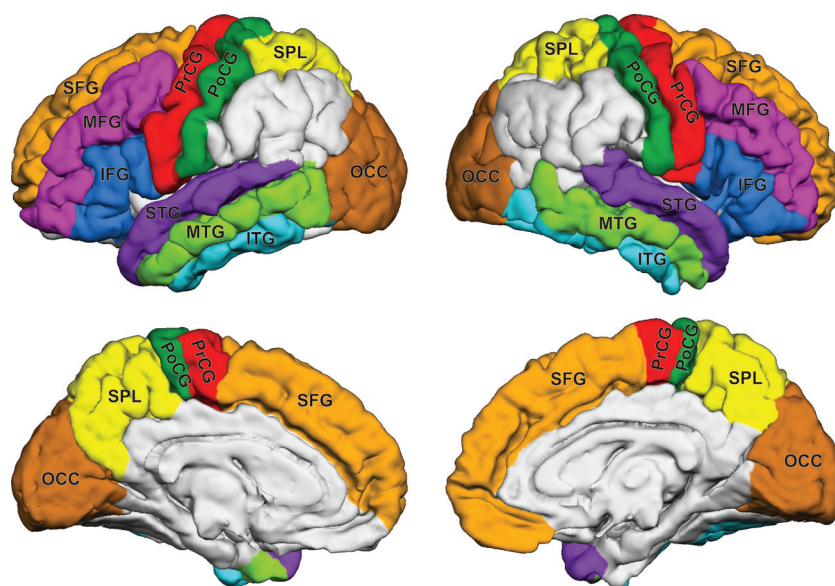


Figure 2. Gyrus-based target ROIs superimposed on the mean brain of all 20 participants in the MNI space. SFG, superior frontal gyrus; MFG, middle frontal gyrus; IFG, inferior frontal gyrus; PrCG, precentral gyrus; PoCG, postcentral gyrus; SPL, superior parietal lobe; STG, superior temporal gyrus; MTG, middle temporal gyrus; ITG, inferior temporal gyrus; OCC, occipital lobe.

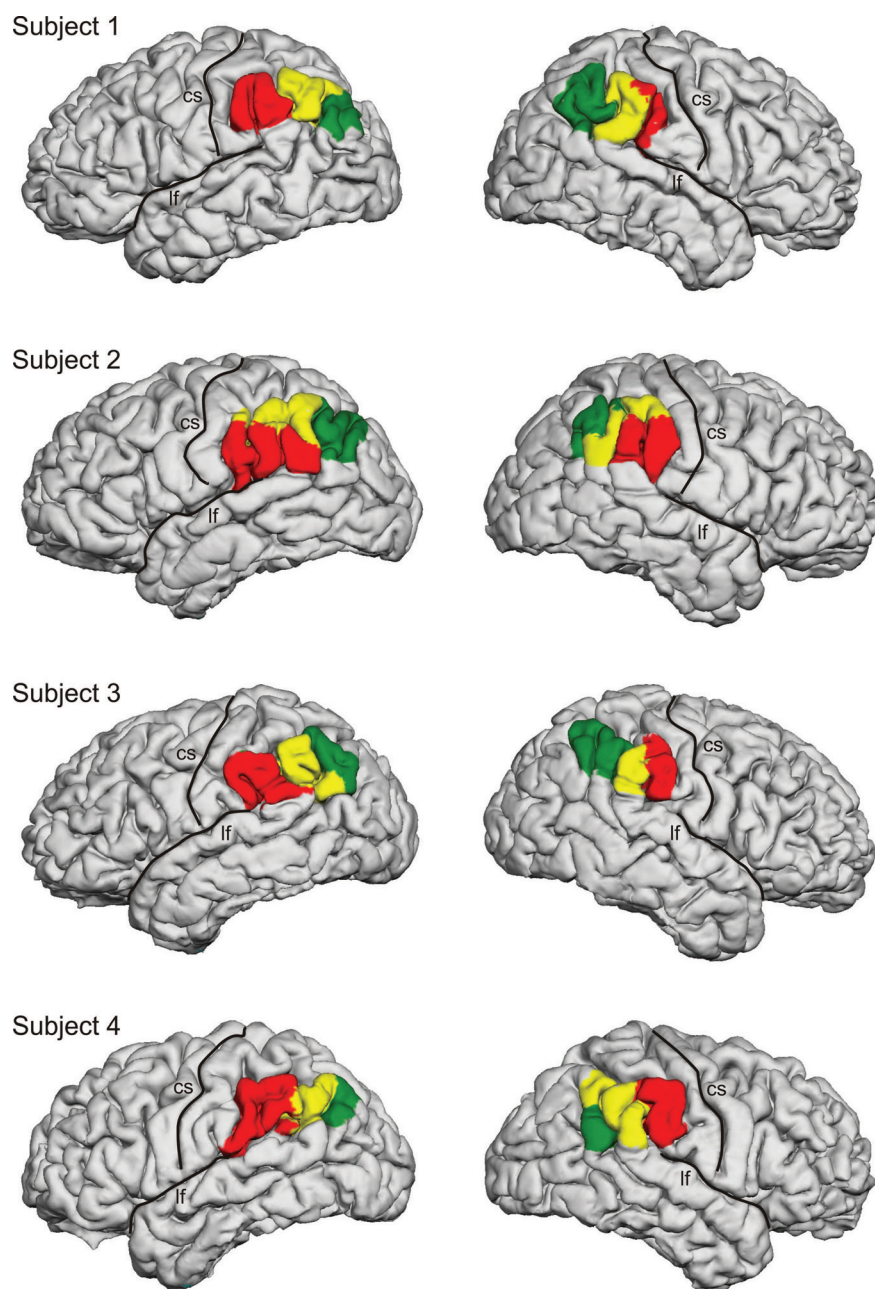


Figure 3. Parcellations of the left and right IPCC of 4 representative participants into IPCa (red), IPCm (yellow), and IPCp (green) superimposed on a 3D reconstruction of the pial surface; cs, central sulcus; lf, lateral fissure.

Figure 6 shows, for each IPCC subarea, the group average of the connectivity, as quantified by the tractographic signature value in the gray-white matter interface. This representation provides a high-resolution overview on the connectivity profiles of the areas. The connectivity patterns show a strong overlap between areas, but there are also some substantial differences. For example, connections to the ventral premotor cortex are stronger for anterior when compared with posterior regions, and connections to the temporal lobe are stronger in the left hemisphere than that in the right. This illustration of the mean tractogram on the inflated brain surface (Fig. 6) allows a precise localization of areas connected to the IPCC. Beside local connections to the neighboring parietal and temporal areas, all IPCC areas show a long-range connection to

the precentral gyrus (PrCG) via the superior longitudinal fascicle (SLF). Additionally, a ventral connection to the anterior inferior frontal gyrus (IFG) via the extreme capsule fiber bundle was found for the left IPCp. A slice view of the fiber bundle showing the precise location of the connections within the white matter is provided in Supplementary data (Supplementary Fig. 2).

The connection strengths between the IPCC subareas and the cortical target regions are depicted in Figure 7A. Table 1 summarizes the results of the statistical tests. The strongest connections of the areas IPCa, IPCm, and IPCp were found to the lateral temporal cortex (superior temporal gyrus, STG; middle temporal gyrus, MTG; and inferior temporal gyrus, ITG), the SPL, the pre- and postcentral gyri (PrCG and PoCG),

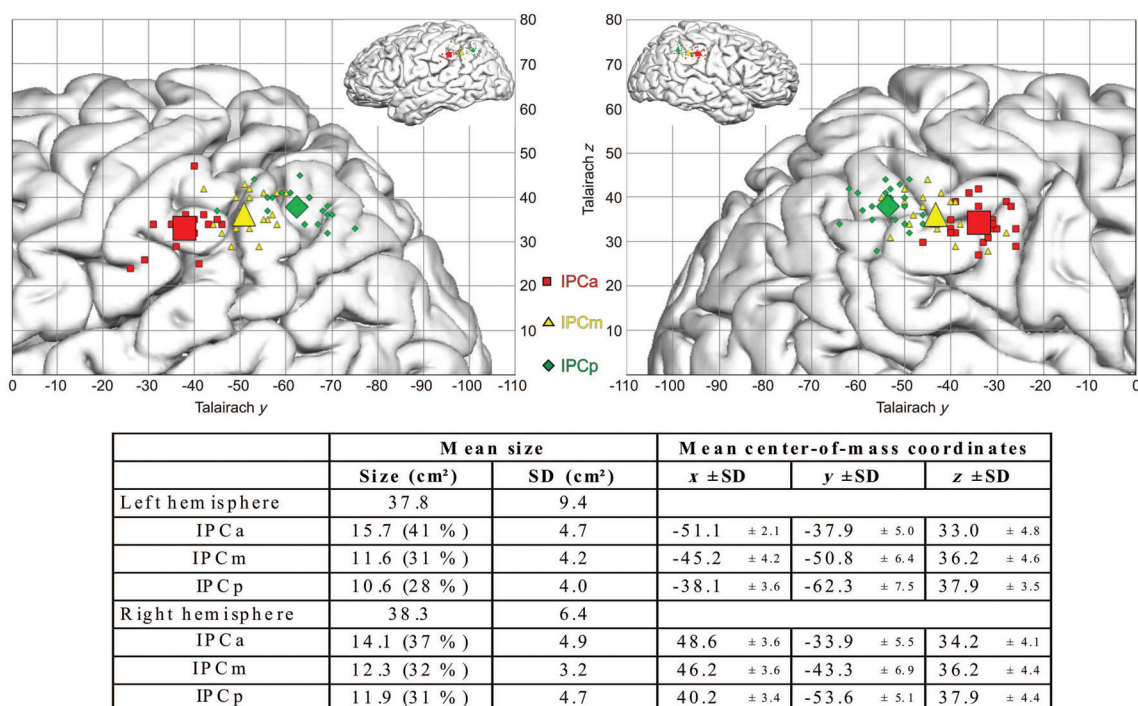


Figure 4. Top: Illustrating the centers of mass of IPCa (red), IPCm (yellow), and IPCp (green) in the left (left) and right (right) hemispheres superimposed on the Talairach coordinate system. Small symbols represent the center of mass of each individual subject, and large symbols are the mean center of mass across all participants. Bottom: Size (in cm² with SD) and locations (in Talairach coordinates) of the different IPC subareas.

and the ventro-lateral prefrontal cortex (IFG and middle frontal gyrus, MFG; only in the right hemisphere). Connections with the occipital cortex, the dorso-lateral prefrontal cortex (in both hemispheres), and the ventro-lateral prefrontal cortex (in the left hemisphere) are weaker. There is a significant rostral-caudal (i.e., IPCa-to-IPCp) decrease in connectivity strength to the superior temporal and inferior frontal cortex in the right hemisphere. Moreover, we identified a similar rostral-caudal decrease in connectivity to the superior temporal cortex, and an increase in connectivity to the superior parietal cortex in the left hemisphere (Fig. 7A).

In the left hemisphere, we found strong connections to both the lateral temporal cortex and the superior parietal cortex and weaker connections to both the occipital cortex and the lateral frontal cortex. The right hemisphere shows strongest connections to the lateral temporal cortex, superior parietal cortex, and lateral frontal cortex. Only sparse connectivity exists to the occipital cortex. Additionally, both hemispheres show relatively strong connectivity to the pre- and postcentral gyri.

To test for significance, we performed a 2-way repeated-measures Friedman analysis of variance on ranks (factor 1: IPC region and factor 2: target region), followed by a Wilcoxon signed-rank test for post hoc pairwise comparisons. The test results show significant differences between IPCa, IPCm, and IPCp in their connectivity strength to both the superior temporal cortex and superior parietal cortex. In the right hemisphere, significant differences were also found in the connection strength to the superior temporal cortex and furthermore to the inferior frontal cortex (Fig. 7A and Table 1).

Figure 7B shows the comparison between the connectivity patterns of the corresponding areas in the 2 hemispheres. In

IPCa, the left area has more connections to the MTG, while the right area connects stronger to the STG, SFG, and IFG. For the middle area IPCm, the right side has stronger connections to the SFG and IFG. Finally, IPCp shows a stronger right-side connectivity for the PrCG.

Discussion

In this study, we show that the human IPCC can be divided into 3 subareas, arranged in a rostral-caudal direction, with distinct connectivity patterns to the rest of the brain. In addition, the principal topological arrangement and the connectivity patterns of these subareas are relatively consistent across participants. The variability between subjects is comparable for all regions and both hemispheres (Fig. 4). Moreover, the connectivity patterns are in principal agreement with previous dMRI-based studies of the parietal lobe. For example, connections between rostral IPCC and IFG, as well as ventral premotor and somatosensory areas, have been demonstrated by Rushworth et al. (2006), Mars et al. (2011), and Caspers et al. (2011). While we consistently found for all subareas strongest connections to the lateral temporal and superior parietal cortices, there were also striking differences between subareas: A rostral-caudal decrease in connection strength to the inferior frontal (only for the right hemisphere) and superior temporal regions (both hemispheres), and a rostral-caudal increase in connection strength to the superior parietal cortex (only for the left hemisphere). Note that it could be argued that the rostral-caudal decreases in connectivity are due to the distance bias associated with probabilistic tractography (Jones 2010). However, as can be seen in Figure 7A,B, the decrease in IFG connectivity from IPCa to

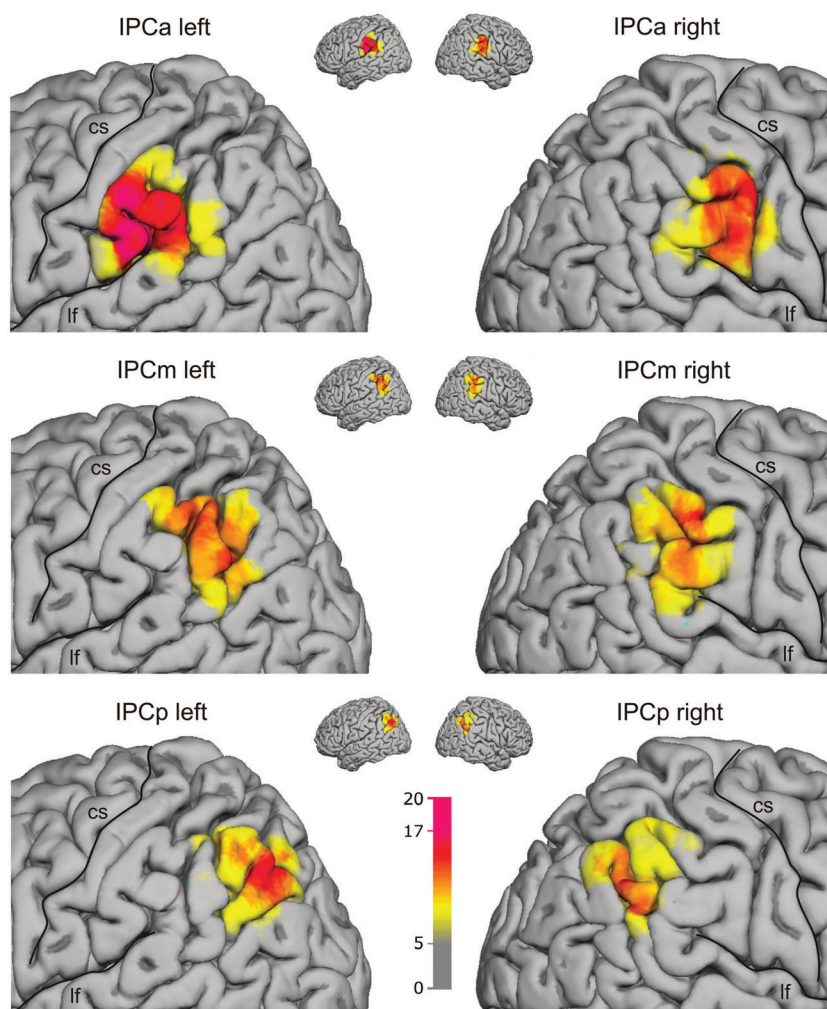


Figure 5. Population maps ($n = 20$ brains, cf. color bar) of areas IPCa (top), IPCm (middle), and IPCp (bottom) superimposed on the MNI single-subject brain; cs, central sulcus; lf, lateral fissure. Voxels that belong to the respective area in <5 participants are not shown.

IPCp amounts to about a factor between 3 and 5. The upper bound of the distance bias (if fibers spread completely uniformly into all directions) in probabilistic tractography is proportional to the square of the distance. If the diffusion is constrained by coherent structure, this exponent is much lower. Simulations show that it is in the order of 1, which has been used, for example, by Greenberg et al. (2012) and Anwander et al. (2007). As the distance from IFG to IPCp is less than twice the one from IFG to IPCa (Fig. 8), the difference in connection strength cannot be purely an effect of distance bias.

What is the Most Appropriate Subdivision of the IPCC?

As with other cortical areas, the exact subdivision of human IPCC has been a matter of debate. For example, Brodmann (1909), on the basis of postmortem cytoarchitectonics, postulated a subdivision into 2 areas, while later researchers, even when using the same principal methodology, concluded that there should be a higher number of subareas (von Economo and Koskinas 1925; Gerhardt 1940; Sarkissov et al. 1955; Caspers et al. 2006). Recently Caspers et al. (2013) used receptor mapping to suggest that the 7 cytoarchitectonically defined IPCC subareas (Caspers et al. 2006) can be clustered into 3 larger rostro-caudally arranged regions. Moreover,

using postmortem myeloarchitecture as a structural criterion leads to more than 2 subareas of IPCC (Vogt 1911; Batsch 1956).

The rostral-caudal arrangement found in this study is in agreement with a number of previous studies using cytoarchitecture (e.g., von Economo and Koskinas 1925; Sarkissov et al. 1955; Caspers et al. 2006) and dMRI connectivity (Mars et al. 2011). Concerning the number of distinguishable areas, however, there are differences. Mars et al. (2011) subdivided, at least, the right IPCC into 5 rostro-caudally arranged areas, consistently over several participants. Here, we must consider 2 facts. First, these authors used a large ROI that included both the parietal operculum (indeed, 1 of the 5 clusters was mainly located there) and anterior parts of the occipital lobe. Secondly, Mars and colleagues did not only rely on anatomical connectivity for parcellation, but additionally asked for compact clusters. This additional assumption might have stabilized the parcellation and allowed for a higher number of subareas to be consistent across participants. Caspers et al. (2006) found 7 cytoarchitectonically defined rostro-caudally arranged areas altogether. However, they also acknowledge that neighboring areas tend to be similar and can be combined (cytoarchitectonic gradient).

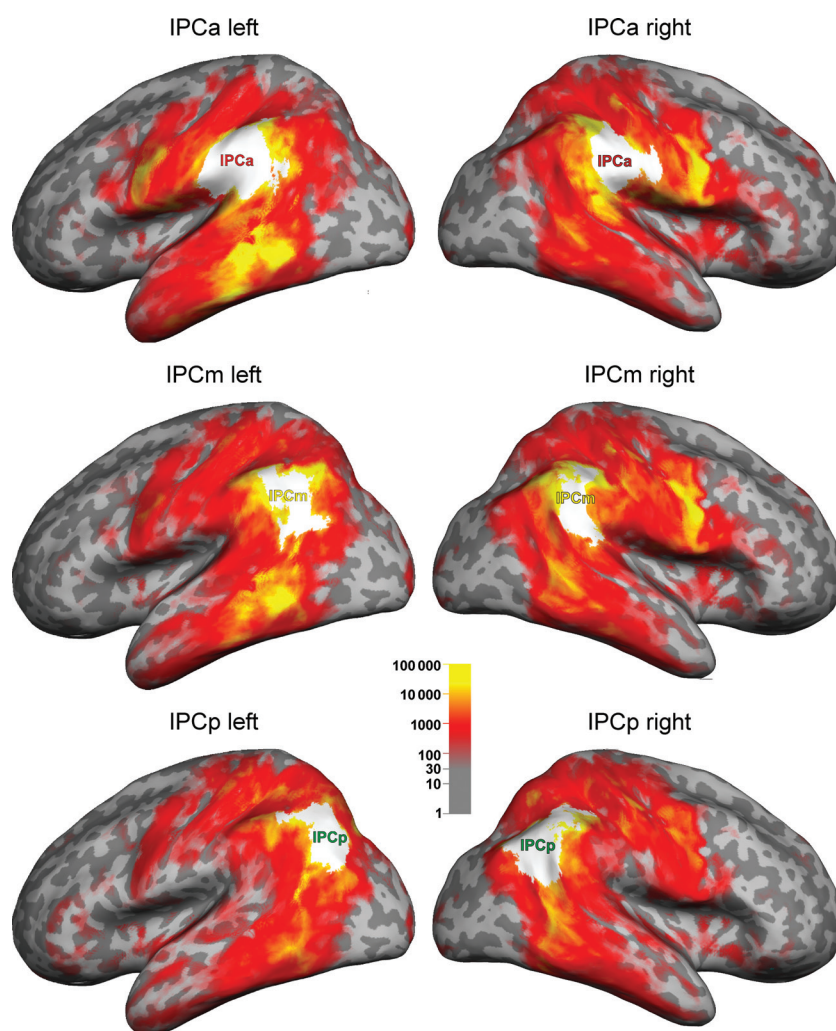


Figure 6. Group-averaged connectivity of the IPCC subareas displayed on an inflated MNI brain. The white areas characterize the average seed areas and are derived from the population maps (Fig. 5) with a minimum of 5 participants (no overlap between seed regions).

So, it seems that the anatomical similarity structure of the cortex across studies in the field does not converge to a clear distinction into a fixed number of homogeneous and clearly distinguishable areas. Instead, it appears that the number, location, and precise boundaries of areas are a matter of: (1) The structural traits used as parcellation criteria (e.g., cytoarchitecture or long-range connectivity) and the sensitivity of the methodology to extract them, and (2) the level of detail considered relevant for the particular researchers (i.e., the desired granularity of the parcellation). With respect to the former point, one may conclude that an exact agreement between the earlier results based on cortical microstructure and our findings based on long-range connectivity profiles is neither necessary nor likely. Concerning the latter point, the question remains: How many subareas of the IPCC would represent the most appropriate parcellation? Here, we argue that it is sensible to choose the most detailed description (i.e., the largest number of areas) that still leads to a consistent pattern across participants. Any attempt to produce finer parcellations would highlight interindividual differences, while any coarser subdivision would miss potentially relevant features. The remaining variability of cluster size and location might be a

source to study the individual arrangement of functional zones in the IPCC. Based on these considerations, the criterion of long-range connectedness and using the current technology to characterize this connectedness, we suggest that a subdivision of the IPCC into 3 areas is the most appropriate.

Connectivity Pattern of the Human IPCC

This study shows strongest connections of the IPCC to the lateral temporal, superior parietal, and pre- and postcentral cortices in both hemispheres. The IPCC subareas are characterized by a significant rostral-caudal (i.e., IPCa-to-IPCp) decrease and increase in particular connectivity patterns to certain cortical areas. A connectivity decrease from rostral to caudal was identified to the superior temporal cortex in both hemispheres, and an increase to the superior parietal cortex in the left hemisphere.

In agreement with the study from Caspers et al. (2011), we identified the strongest connections between all IPCC subareas and the temporal cortex. We also found a comparable connectivity pattern in the left and right hemispheres. On the other hand, some of the rostral-caudal connectivity gradients

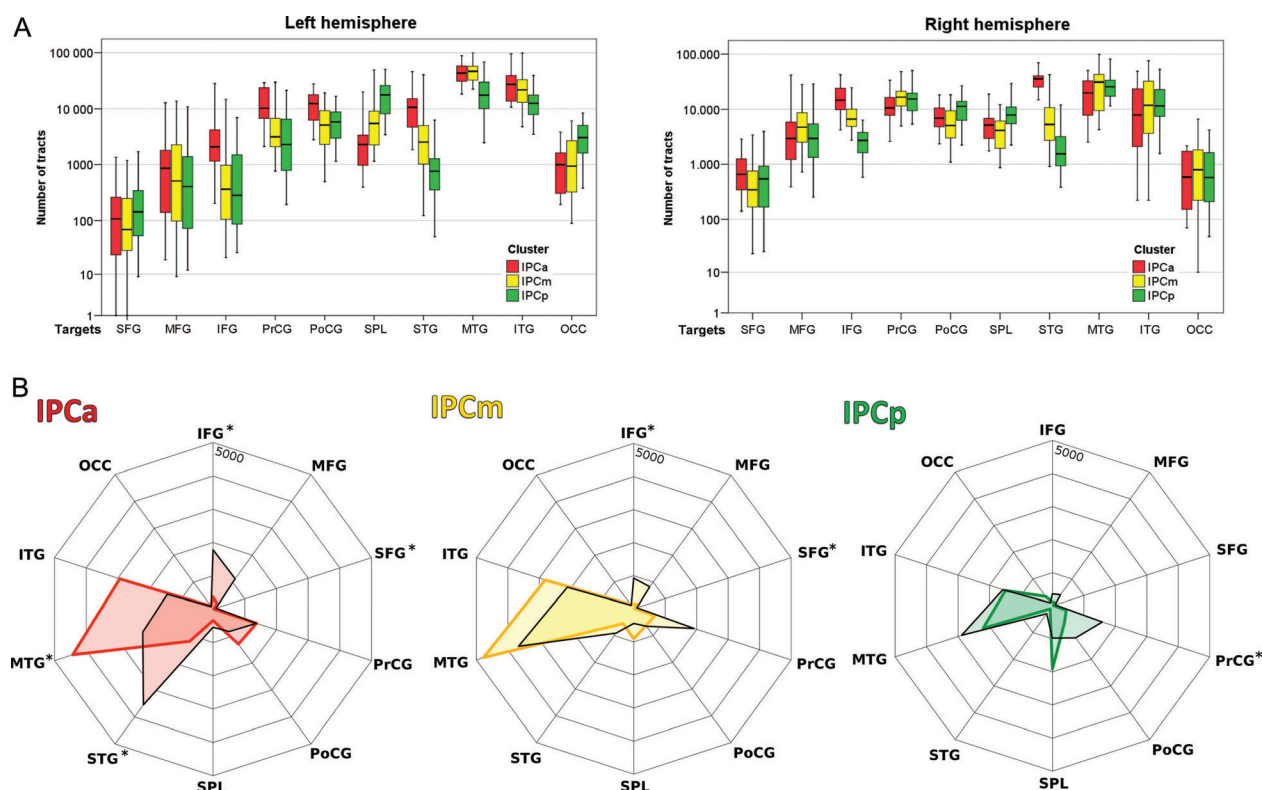


Figure 7. (A) Connectivity between the areas IPCa, IPCm, and IPCp and the cortical target regions ($n = 20$ participants). The box-and-whisker diagrams show the median values, the lower and upper quartiles (boxes), and upper and lower bound (whiskers). (B) Statistical comparison of connectivity fingerprints of IPCC subareas between hemispheres. The mean values are indicated by colored lines for the left areas and black lines for the right areas. An asterisk marks those connections that are significantly different between the hemispheres ($P < 0.01$, based on the Wilcoxon test; see Materials and Methods for details).

of the current work differ from the study of Caspers and colleagues, in which, for example, rostral areas are more connected to somatosensory and superior parietal areas, while caudal areas are predominantly connected to the auditory, anterior temporal and occipital cortex. The connections patterns are not directly comparable due to differences in the methodology to compute the connectivity values from diffusion tractography. However, the main difference consists in the definition of seed and target regions. While we used the voxels at the gray-white matter interface in the entire IPCC subareas as seed region, Caspers et al. (2008) used a small area representing the top 10% of the maximum probability map and computed the connectivity values to a small target zones within the target areas. Further on, their measures are based on the connection likelihood and not on the connection strength computed by probabilistic tractography.

Methodological Considerations

The measured diffusion signal is only an indirect measure of the brain microstructure and, therefore, the derived tractography does not directly reflect the fine details of anatomical connectivity (Jones et al. 2013). Some of the computed connections might not exist in the brain (false-positive connections) and the method cannot capture the full connectivity of the brain (false-negative connections). The estimated connectivity values do not represent the true axonal fiber-count in the living brain and are only a relative measure of linkage between regions. Nevertheless, the computed estimation of the long-range connectivity is a powerful criterion to separate cortical areas with different

connectivities, even if definite connectivity remains unknown. Despite these limitations, diffusion tractography provides relevant information of the white matter connectivity as shown in numerous studies (e.g. Assaf and Pasternak 2008).

Homology—Comparison with Monkey data

Besides having optimal consistency across participants, the proposed subdivision of human IPCC into 3 subareas arranged in rostral-caudal direction is also supported by its similarity to the subdivision of the macaque IPCC (areas PF, PFG, and PG), according to studies of cytoarchitecture (Gregoriou et al. 2006), tract tracing (Rozzi et al. 2006), and electrophysiology (Rozzi et al. 2008). The small area Opt, the fourth area in the macaque IPCC, which is located on the boundary to the occipital lobe markedly differs from the other IPCC areas in terms of cytoarchitecture and connectivity (Pandya and Seltzer 1982; Rozzi et al. 2006) and is not clearly associated with the parietal lobe. We therefore excluded this area from the comparative analysis.

The next question is whether the human and the macaque areas are comparable with respect to their connectivity patterns, and whether there are any important differences between the 2 species. In the macaque, areas PF, PFG, and PG are connected with the lateral premotor cortex (areas F4 and F5) and the intraparietal and superior parietal cortices via the SLF II/III (Rozzi et al. 2006; Schmahmann and Pandya 2006). Similarly, in humans, the areas IPCa, IPCm, and IPCp are connected with the IFG (containing BA 44, the presumed human homolog of macaque area F5) and the superior

Table 1

Test results for differences between the connection strength of IPCC subareas

	SFG	MFG	IFG	PrCG	PoCG	SPL	STG	MTG	ITG	OCC
Left hemisphere										
Friedmann			***	***	***	***	***	***	*	***
Wilcoxon			***	***	***	**	***			
IPCa–IPCm			***	***	***	**	***			
IPCa–IPCp			**	***	***	***	***	**	**	***
IPCm–IPCp				(*)		**	***	**	*	***
Right hemisphere										
Friedmann			***			**	***			
Wilcoxon			***			**	***			
IPCa–IPCm			**				***			
IPCa–IPCp			***			*	***			
IPCm–IPCp			***			***	***			

Note: Levels of significance: (*) $P < 0.1$ (marginally significant), * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. The P -values are Bonferroni corrected for multiple comparisons. See text for details and legend of Figure 2 for the regions and abbreviations.

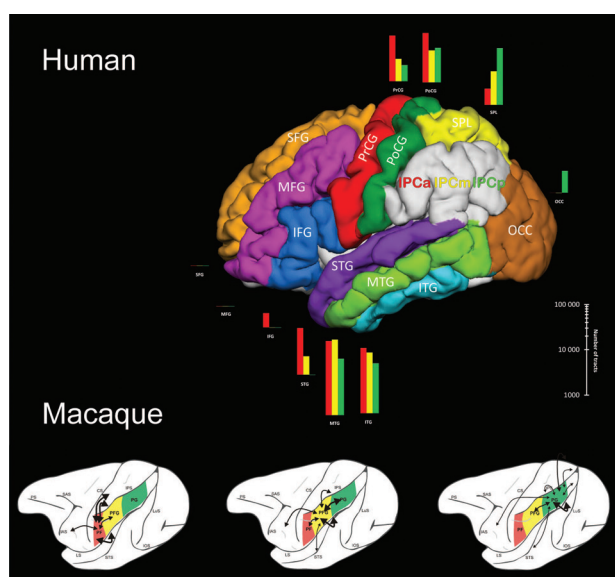


Figure 8. Parcellation and connectivity strengths of IPCa (red), IPCm (yellow), and IPCp (green) with other regions in humans (top), compared with PF, PFG, and PG in macaque (bottom) ("classical" tract-tracing data in the macaque from Rozzi et al. 2006).

parietal cortex. These similarities in parieto-frontal connections are also corroborated in a recent study by Thiebaut de Schotten et al. (2011), who demonstrated a striking similarity between the architecture of the SLF in both macaques and humans.

In addition to these similarities, there are also clear differences (Fig. 8). In monkeys, only sparse connections seem to exist between the IPCC and the temporal cortex (see Seltzer and Pandya 1984; Fig. 8; Rozzi et al. 2006; Schmahmann et al. 2007). In marked contrast to that, in humans, strong connections exist between all 3 regions of the IPCC and the lateral temporal cortex. These connections follow the posterior, vertical section of the arcuate fascicle (Catani et al. 2005). [Connections to deep white matter structures (e.g., the long segment of the arcuate fascicle) were excluded by carefully selecting the seed region at the cortical interface (see Materials and Methods).] Additionally, tractography revealed strong connectivity of all 3 regions with the pre- and postcentral gyri. These connections were not described in this extend in the macaque monkey.

The similarity in IPCC parcellation between macaques and humans and the similar connections between the IPCC and frontal and parietal regions suggest substantial conservation in IPCC evolution between the 2 primate species. However, in humans, new structural features emerged, such as the pronounced pathway between the IPCC and temporal cortex, which is possibly part of a perisylvian language network of the human brain (Catani et al. 2005; Schmahmann et al. 2007; Friederici 2009).

The Functional Relevance of the IPCC Parcellation

As discussed in the Introduction, subareas of the IPCC are involved in several important cognitive networks, including those subserving language, spatial attention, and episodic memory. These networks have been investigated in numerous functional brain imaging studies. We will now discuss how the subareas we have found on the basis of tractography, as well as the associated connectional fingerprints, might relate to these functional findings. Similar to Caspers et al. (2006), we consider IPCm to be a transition area between the rostral (IPCa) and caudal (IPCp) subregions of the IPCC, and IPCa and IPCp as transition area to other cortical regions.

Rostral IPCC

The subarea IPCa covers the rostral part of the IPCC and largely corresponds to the supramarginal gyrus. This area has been interpreted to be involved in phonological processing (Obleser et al. 2006) and, together with the dorsal part of the IFG, in phonological working memory (Vigneau et al. 2006). Similarly, the area was found active for phonology–orthography mapping (Graves et al. 2010), phonological decision (Hartwigsen et al. 2010), and subvocal articulation (Price 2010). This phonological network comprises, besides bilateral IPCa and the IFG, posterior MTG and fusiform gyrus (Graves et al. 2010). In contrast to these phonological findings, other language functions seem to markedly exclude rostral IPCC (Vigneau et al. 2006).

Furthermore, although lesions in the posterior parietal cortex do not usually cause gross memory deficits, imaging studies have shown that the region is involved in episodic memory (Cabeza et al. 2008). In particular, familiarity-based episodic memory effects are primarily found in the supramarginal gyrus (Vilberg and Rugg 2008).

Finally, rostral IPCC seems to store abstract somatosensory information associated with tool use and complex movements (Binder et al. 2009). Hence, it should be in close connection with other motor and somatosensory areas, such as on the pre- and postcentral gyri. Indeed, Rizzolatti and Craighero (2004) have shown that the rostral IPCC belongs to the mirror neuron network and is activated during imitation and observation of actions (see also Caspers et al. 2010). In these studies, it was also shown that rostral IPCC coactivates with premotor and somatosensory cortices.

Similar networks to the ones found by the experiments described above also seem to emerge from resting-state fMRI studies (e.g., Kelly et al. 2010).

In our analysis, we found substantial connections between IPCa and all tested target regions. However, the regions most strongly connected to IPCa comprise the IFG, pre- and postcentral gyri, as well as the temporal lobe (ITG, MTG, and STG). This network includes, but is not limited to, the

functionally connected areas discussed above (note that fusiform gyrus was not tested here).

Comparing the connection strength between the hemispheres, we first find a right lateralization of connections between IPCa and prefrontal (IFG and SFG), as well as superior temporal (STG) areas. While the frontal connections fit well with a right lateralized visuo-spatial attention network (Umarova et al. 2011), the meaning of the strongly right lateralized STG and the strongly left lateralized MTG connections remains somewhat unclear.

Caudal IPCC

The caudal subarea of the IPCC identified in our analysis (IPCp) lies on the angular gyrus. The area has been discussed as supporting semantic processes (Humphries et al. 2007) and, together with parts of the IFG, to be involved in semantic working memory (for a review see Vigneau et al. 2006).

In studies of visuo-spatial attention, besides the dorsal attention network that subserves goal-directed attention, a ventral bottom-up attention network has been discovered that underlies the direction of attention toward salient stimuli and acts as a “circuit breaker” for the dorsal network (Corbetta and Shulman 2002). This network recruits mainly angular gyrus, as well as the posterior parts of MFG and IFG.

More generally, it seems that the caudal part of the IPCC houses neuronal populations that are involved in processes of high-level, complex and supramodal integration, such as decision-making, planning, problem solving, and sentence comprehension (Binder et al. 2009).

In our study, the subareas, IPCm and IPCp, are also principally connected to all target areas. However, some areas are particularly strongly connected, such as left SPL. This fits with the idea that this area has special involvement in networks of episodic memory and spatial attention (Corbetta and Shulman 2002; Cabeza et al. 2008). On the other hand, IPCm and IPCp are also strongly connected with temporal areas of the language network, thus corroborating their involvement in language comprehension (Vigneau et al. 2006).

Concerning the interhemispheric differences between the connections of caudal IPCC we find that in the right hemisphere, there are stronger connections to the PrCG (more posteriorly, IPCp), and to IFG/SFG (more anteriorly, IPCm). This connection pattern bears a striking resemblance to the SLF III system (see Schmahmann et al. 2007), a fiber system whose right lateralization has been shown to correlate to performance in visuospatial attention tasks (Thiebaut de Schotten et al. 2011).

Conclusions

Our connectivity-based tripartition of the human IPCC as well as the associated connectivity patterns are in principal agreement with previous studies, both, based on diffusion tractography and invasive methods. We extend the earlier work in several ways. First, we provide direct insights into the inter-subject variability of the parcellation. These data are also provided as an atlas in Supplementary data (Supplementary file 3). Secondly, we directly assess the lateralization of parcellation and connectivity fingerprints of the subareas. While the parcellation showed only slight interhemispheric differences, the associated connections are markedly different: In contrast to the left hemisphere, the right anterior IPCC features stronger prefrontal and superior temporal connectivities, posterior

IPCC is stronger connected to the superior parietal and prefrontal areas. Thirdly, we compare and extensively discuss the relationship between our findings in humans and previous tracing work in monkeys. While the rostro-caudal arrangement of the subareas is similar to the findings in the macaque, the connectivity patterns bear important differences, in that, humans in contrast to the monkeys have strong connections between IPCC and temporal cortex, possibly related to the human ability to process language. In summary, this study gives a more complete picture of the structure of the IPCC and provides a blueprint for similar investigations of other regions of the cortex.

Supplementary Material

Supplementary material can be found at: <http://www.cercor.oxfordjournals.org/>.

Funding

This work was supported by a University Leipzig MD grant to M.R. and the Future and Emerging Technologies (FET) project CONNECT of the European Union, under FET-Open (grant no. 238292): <http://www.brain-connect.eu>.

Notes

We thank Tania Douglas for valuable technical advice. *Conflict of Interest:* None declared.

References

- Anwander A, Tittgemeyer M, von Cramon DY, Friederici AD, Knösche TR. 2007. Connectivity-based parcellation of Broca's area. *Cereb Cortex*. 17:816–825.
- Assaf Y, Pasternak O. 2008. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 34:51–61.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. 1994. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 103:247–254.
- Batsch E. 1956. Die myeloarchitektonische Untergliederung des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Hirnforsch*. 2:259–270.
- Beckmann M, Johansen-Berg H, Rushworth MF. 2009. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci*. 29:1175–1190.
- Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott CAM, Boulby PA, Barker GJ, Sillery EL, Sheehan K, Ciccarelli O et al. 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci*. 6:750–757.
- Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. 2009. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 19:2767–2796.
- Brodman K. 1909. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Leipzig: Barth.
- Cabeza R, Ciaramelli E, Olson IR, Moscovitch M. 2008. The parietal cortex and episodic memory: an attentional account. *Nat Rev Neurosci*. 9:613–625.
- Caspers S, Eickhoff SB, Geyer S, Scheperjans F, Mohlberg H, Zilles K, Amunts K. 2008. The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Struct Funct*. 212:481–495.
- Caspers S, Eickhoff SB, Rick T, von Kapri A, Kühlen T, Huang R, Shah NJ, Zilles K. 2011. Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage*. 58:362–380.

- Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. 2006. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *Neuroimage*. 33:430–448.
- Caspers S, Schleicher A, Bacha-Trams M, Palomero-Gallagher N, Amunts K, Zilles K. 2013. Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cereb Cortex*. 23:615–628.
- Caspers S, Zilles K, Laird AR, Eickhoff SB. 2010. ALE meta-analysis of action observation and imitation in the human brain. *Neuroimage*. 50:1148–1167.
- Catani M, Jones DK, Ffytche DH. 2005. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol*. 57:8–16.
- Choi HJ, Zilles K, Mohlberg H, Schleicher A, Fink GR, Armstrong E, Amunts K. 2006. Cytoarchitectonic identification and probabilistic mapping of two distinct areas within the anterior ventral bank of the human intraparietal sulcus. *J Comp Neurol*. 495:53–69.
- Corbetta M, Shulman GL. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3:201–215.
- Fischl B, Sereno MI, Dale AM. 1999. Cortical surface-based analysis. II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*. 9:195–207.
- Friederici AD. 2009. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn Sci*. 13:175–181.
- Gerhardt E. 1940. Die Cytoarchitektonik des Isocortex parietalis beim Menschen. *J Psychol Neurol*. 49:367–419.
- Geyer S, Luppino G, Ekamp H, Zilles K. 2005. The macaque inferior parietal lobule: cytoarchitecture and distribution pattern of serotonin 5-HT 1A binding sites. *Anat Embryol*. 210:353–362.
- Gorbach NS, Schutte C, Melzer C, Goldau M, Sujazow O, Jitsev J, Douglas T, Tittgemeyer M. 2011. Hierarchical information-based clustering for connectivity-based cortex parcellation. *Front Neuroinform*. 5:18.
- Graves WW, Desai R, Humphries C, Seidenberg MS, Binder JR. 2010. Neural systems for reading aloud: a multiparametric approach. *Cereb Cortex*. 20:1799–1815.
- Greenberg AS, Verstynen T, Chiu YC, Yantis S, Schneider W, Behrmann M. 2012. Visuotopic cortical connectivity underlying attention revealed with white-matter tractography. *J Neurosci*. 32:2773–2782.
- Gregoriou GG, Borra E, Matelli M, Luppino G. 2006. Architectonic organization of the inferior parietal convexity of the macaque monkey. *J Comp Neurol*. 496:422–451.
- Hartwigsen G, Baumgaertner A, Price CJ, Koehnke M, Ulmer S, Siebner HR. 2010. Phonological decisions require both the left and right supramarginal gyri. *Proc Natl Acad Sci USA*. 107:16494–16499.
- Humphries C, Binder JR, Medler DA, Liebenthal E. 2007. Time course of semantic processes during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*. 36:924–932.
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. 2002. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 17:825–841.
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Robson MD, Drobniak I, Rushworth MFS, Brady JM, Smith SM, Higham DJ, Matthews PM. 2004. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 101:13335–13340.
- Johansen-Berg H, Behrens TEJ, Sillery E, Ciccarelli O, Thompson AJ, Smith SM, Matthews PM. 2005. Functional-anatomical validation and individual variation of diffusion tractography-based segmentation of the human thalamus. *Cereb Cortex*. 15:31–39.
- Jones DK. 2010. Challenges and limitations of quantifying brain connectivity in vivo with diffusion MRI. *Imag Med*. 2:341–355.
- Jones DK, Knösche TR, Turner R. 2013. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage*. 73:239–254.
- Kelly C, Uddin LQ, Shehzad Z, Margulies DS, Castellanos FX, Milham MP, Petrides M. 2010. Broca's region: linking human brain functional connectivity data and non-human primate tracing anatomy studies. *Eur J Neurosci*. 32:383–398.
- Klein JC, Behrens TEJ, Robson MD, Mackay CE, Higham DJ, Johansen-Berg H. 2007. Connectivity-based parcellation of human cortex using diffusion MRI: establishing reproducibility, validity and observer independence in BA 44/45 and SMA/pre-SMA. *Neuroimage*. 34:204–211.
- Mars RB, Jbabdi S, Sallet J, O'Reilly JX, Croxson PL, Olivier E, Noonan MP, Bergmann C, Mitchell AS, Baxter MG et al. 2011. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *J Neurosci*. 31:4087–4100.
- Obleser J, Boecker H, Drzezga A, Haslinger B, Hennenlotter A, Roetinger M, Eulitz C, Rauschecker JP. 2006. Vowel sound extraction in anterior superior temporal cortex. *Hum Brain Mapp*. 27:562–571.
- Ono M, Kubik S, Abernathy CD. 1990. Atlas of the cerebral sulci. Stuttgart: Thieme.
- Pandya DN, Seltzer B. 1982. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 204:196–210.
- Price CJ. 2010. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*. 1191:62–88.
- Rizzolatti G, Craighero L. 2004. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*. 27:169–192.
- Rozzi S, Calzavara R, Belmalih A, Borra E, Gregoriou GG, Matelli M, Luppino G. 2006. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex*. 16:1389–1417.
- Rozzi S, Ferrari PF, Bonini L, Rizzolatti G, Fogassi L. 2008. Functional organization of inferior parietal lobule convexity in the macaque monkey: electrophysiological characterization of motor, sensory and mirror responses and their correlation with cytoarchitectonic areas. *Eur J Neurosci*. 28:1569–1588.
- Rushworth MFS, Behrens TEJ, Johansen-Berg H. 2006. Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cereb Cortex*. 16:1418–1430.
- Sakai KL, Hashimoto R, Homae F. 2001. Sentence processing in the cerebral cortex. *Neurosci Res*. 39:1–10.
- Sarkisov SA, Filimonoff IN, Kononova EP, Preobraschenskaja IS, Kukuev LA. 1955. Atlas of the cytoarchitectonics of the human cerebral cortex. Moscow: Medgiz.
- Schleicher A, Amunts K, Geyer S, Morosan P, Zilles K. 1999. Observer-independent method for microstructural parcellation of cerebral cortex: a quantitative approach to cytoarchitectonics. *Neuroimage*. 9:165–177.
- Schmahmann JD, Pandya DN. 2006. Fiber pathways of the brain. Oxford: Oxford University Press.
- Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ. 2007. Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*. 130:630–653.
- Schubotz RI, Anwander A, Knösche TR, von Cramon DY, Tittgemeyer M. 2010. Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex. *Neuroimage*. 50:396–408.
- Seltzer B, Pandya DN. 1984. Further observations on parieto-temporal connections in the rhesus monkey. *Exp Brain Res*. 55:301–312.
- Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, Simmons A, Vergani F, Murphy DG, Catani M. 2011. A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci*. 14:1245–1246.
- Tomassini V, Jbabdi S, Klein JC, Behrens TEJ, Pozzilli C, Matthews PM, Rushworth MFS, Johansen-Berg H. 2007. Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human lateral premotor cortex identifies dorsal and ventral subregions with anatomical and functional specializations. *J Neurosci*. 27:10259–10269.
- Umarova RM, Saur D, Kaller CP, Vry MS, Glauche V, Mader I, Hennig J, Weiller C. 2011. Acute visual neglect and extinction: distinct functional state of the visuospatial attention system. *Brain*. 134:3310–3325.
- Vigneau M, Beaucousin V, Herve PY, Duffau H, Crivello F, Houde O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. 2006. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*. 30:1414–1432.
- Vilberg KL, Rugg MD. 2008. Memory retrieval and the parietal cortex: a review of evidence from a dual-process perspective. *Neuropsychologia*. 46:1787–1799.

- Vogt C, Vogt O. 1919. Allgemeine Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol.* 25:279–461.
- Vogt O. 1911. Die Myeloarchitektonik des Isocortex parietalis. *J Psychol Neurol.* 18:379–390.
- von Bonin G, Bailey P. 1947. The neocortex of *Macaca Mulatta*. Urbana (IL): University of Illinois Press.
- von Economo K, Koskinas G. 1925. Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen. Wien: Springer.

Supplementary Material 1

To manuscript: “Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI”

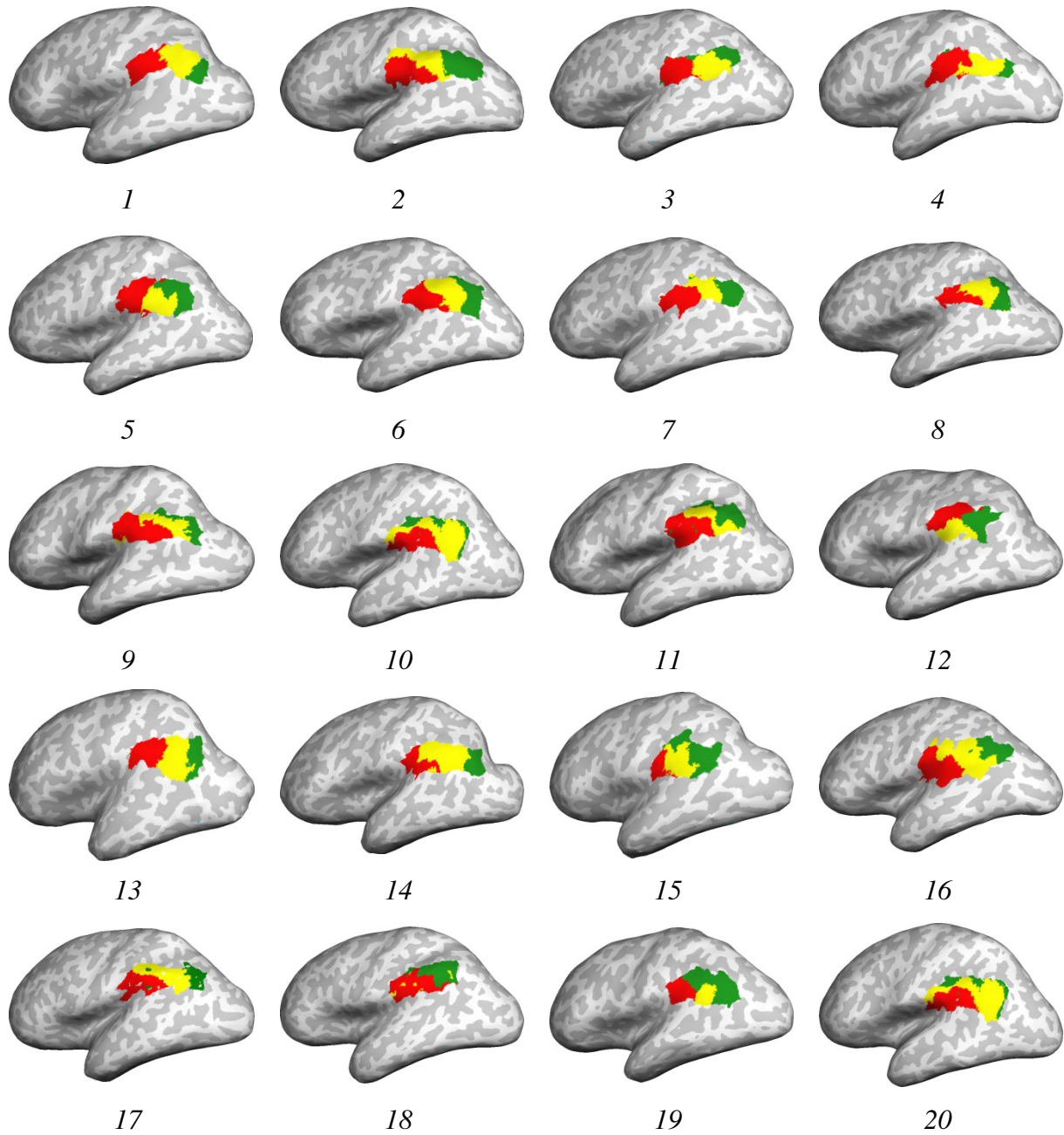


Figure S1a: Parcellations of the left IPCC.

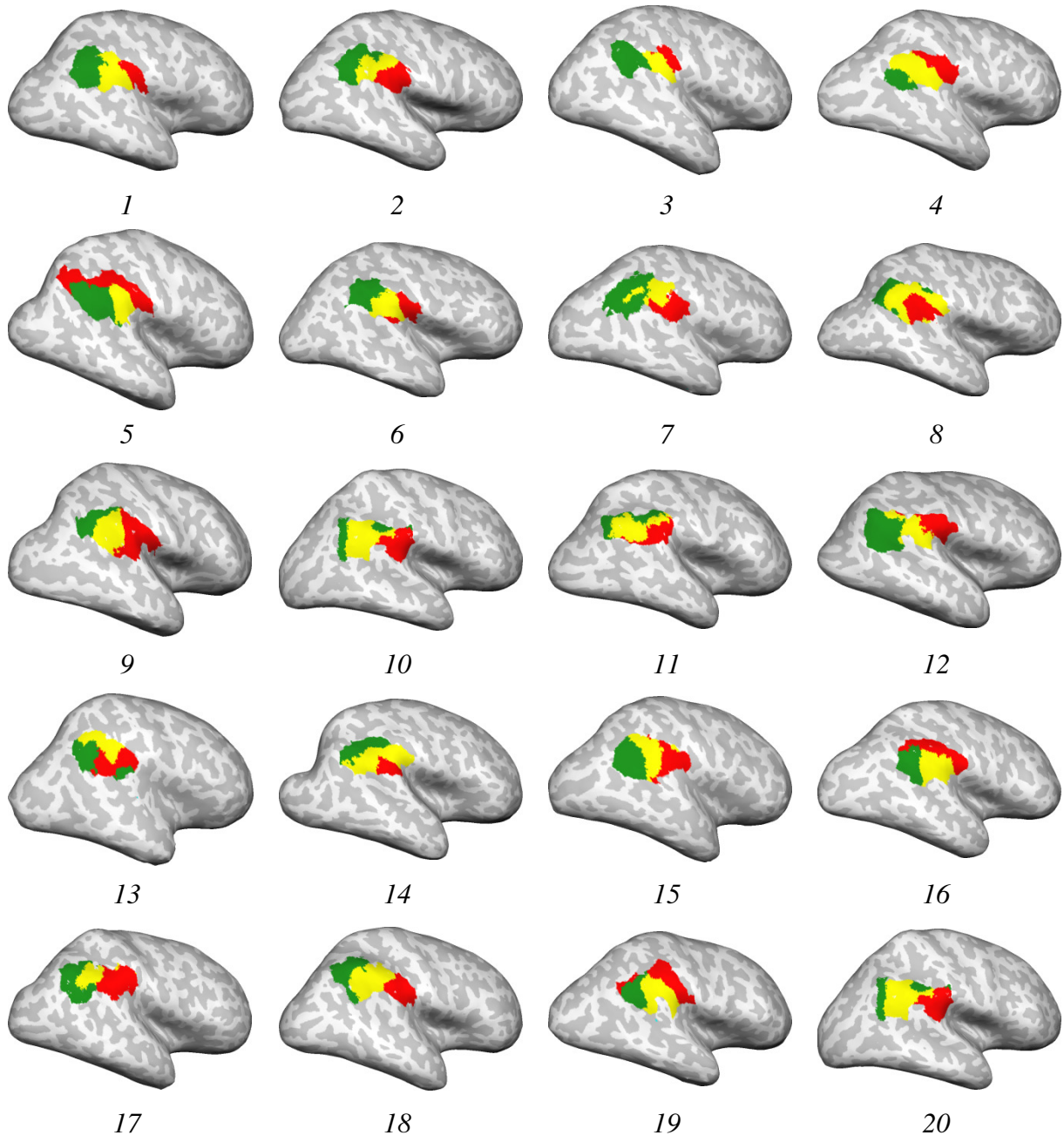


Figure S1b: Parcellations of the right IPCC.

Supplementary Material 2

To manuscript: “Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI”

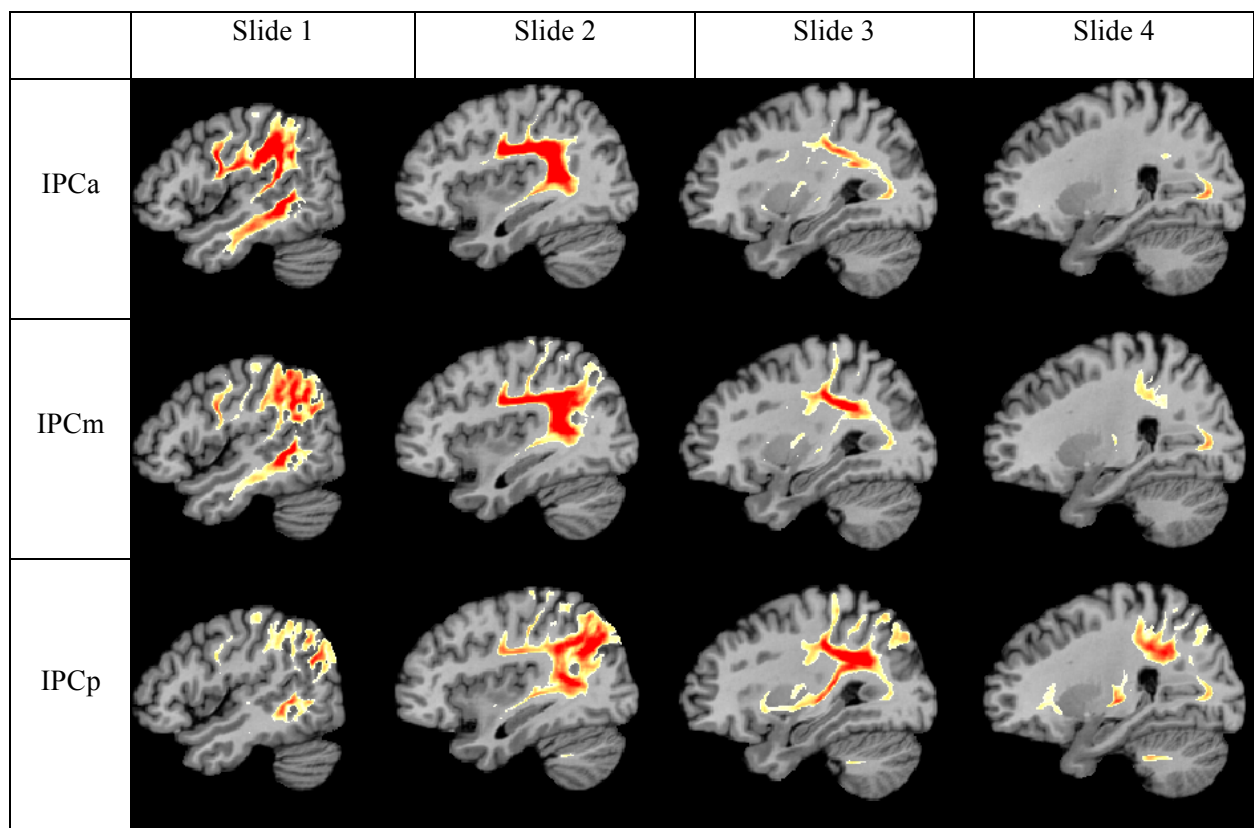


Figure S2: A para-sagittal slice view of the connections of the three different IPCC areas showing the connections of IPCa and IPCm with the superior longitudinal fasciculus (SLF).

Supplementary Material 3

To manuscript: “Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI“

The full 3D population maps in MNI space of all IPCC areas are publicly available at:

http://openscience.cbs.mpg.de/ipcc/IPCC_Parcellation_Population_Maps.zip

10. EIGENSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

01.04.2013

Datum



Unterschrift

11. LEBENS LAUF

Michael Ruschel
 Robert-Koch-Str. 1, 07629 St. Gangloff
 Telefon: +49 174 7159657
 E-Mail: Michael.Ruschel@gmail.com

Geburtsdatum, Ort: 28.10.1985, Gera/Thüringen
 Staatsangehörigkeit: Deutschland

BILDUNGSWEG

10/2013	Promotion in Medizin , "mit Auszeichnung" (summa cum laude) Universität Leipzig
Seit 10/2012	Master of Science (MSc) in Health Policy, Planning and Financing London School of Economics (LSE) and London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM)
06/2012	2. Staatsexamen Medizin , Note 1,8
02/2011 – 01/2012	Praktisches Jahr Yale University School of Medicine, New Haven, USA Mount Sinai School of Medicine, New York, USA Universitätsspital Basel, Schweiz Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland
10/2008	Forschungsfreisemester für Promotion Förderung durch Promotionsstipendium der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
09/2008 – 01/2011	Klinischer Abschnitt
08/2007	1. Staatsexamen Medizin (Physikum) , Note 1,5 Auszeichnung durch Studienstiftung des Deutschen Volkes
10/2005 – 06/2007	Vorklinischer Abschnitt
10/2005	Studium Humanmedizin an der Universität Leipzig
09/2004 – 08/2005	„Anderer Dienst im Ausland“ (Zivildienst) in Boston, USA 12 Monate in anthroposophischer Behinderteneinrichtung
08/2004	Allgemeine Hochschulreife , Note 1,4 Auszeichnung durch Deutsche Physikalische Gesellschaft
1996 – 2004	Staatliches Holzland – Gymnasium – Hermsdorf
1992 – 1996	Staatliche Grundschule St. Gangloff

FAMULATUREN

Anästhesie: Malawi School of Anaesthesia, Lilongwe, Malawi, Afrika

Innere Medizin (Gastroenterologie): Universität Leipzig

Chirurgie (Viszeralchirurgie): Parkkrankenhaus Leipzig

Allgemeinmedizin: Arztpraxis Dr. med. Annette Ruschel, St. Gangloff

FORSCHUNG

- Publikation: "Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI" (Ruschel et. al, angenommen von Cerebral Cortex am 21.03.2013, doi: 10.1093/cercor/bht098)
- Poster-Präsentation auf 16th Human Brain Mapping Conference (OHBM) Barcelona, Spanien, 2010, "Connectivity architecture of the human inferior parietal cortex - A DTI study"
- Publikation in Kooperation mit Yale Medical School: "Lung Cancer: Facts, Figures and Reflections on Spending"; Journal of Cancer Therapy, 2012, Vol. 3; 04/2012
- Poster-Präsentation auf Arbeitstagung Psychophysiologie und Methodik, Leipzig, 2009, "Connectivity-based parcellation of the human inferior parietal cortex - New insights into the problem of structure-function relationships in humans and macaques"
- Trainee Abstract Award der School of Medicine San Antonio (Texas, USA), 2009
- Poster-Präsentation auf 15th Human Brain Mapping Conference (OHBM), San Francisco, USA, 2009, "Connectivity-based parcellation of the human inferior parietal cortex - New insights into the problem of structure-function relationships in humans and macaques"
- Promotion am Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig seit 10/2008, Förderung durch Promotionsstipendium der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig, Thema: „Konnektivitätsbasierte Parzellierung des humanen inferioren Parietalkortex - Eine experimentelle DTI-Analyse“